

SYNTESER AV NOEN MELLOMPRODUKTER FOR  
TOTALSYNTESENE AV MUCOSIN OG DICTYOSPHAERIN

SYNTHESIS OF SOME INTERMEDIATES FOR THE TOTAL  
SYNTHESIS OF MUCOSIN AND DICTYOSPHAERIN

CARL CHRISTIAN SØLSNES SKOVLY



UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP  
INSTITUTT FOR  
MASTEROPPGAVE 30/60 STP. 2008







## Forord

Det praktiske arbeidet med denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen på IKBM ved Universitetet for Miljø og Biovitenskap (UMB) i Ås.

Jeg må takke mine veiledere Yngve Stenstrøm og Trond Vidar Hansen for god veiledning under arbeidet med denne oppgaven. Samtidig må jeg også takke doktorgradsstipendiatene Simen Antonsen og Harrison Gallantree-Smith for uvurderlig hjelp under det praktiske arbeidet og for å ha bidratt til et meget godt arbeidsmiljø.

Ås, mai 2013

Carl Christian Søsnes Skovly

## Sammendrag

Målet med denne oppgaven var å arbeide mot en total syntese av dictyosphaerin og mucosin, to prostaglandin-lignende naturprodukter isolert fra en marin alge og en svamp.

Syntesestrategien kan grovt sett deles inn i to, der den første delen tar for seg syntesen av (1*R*\*, 6*S*\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (**8**). Startmaterialet var et kommersielt tilgjengelig alken, 1,4-sykloheksadien. Dette gjennomgikk en [2 + 2] sykloaddisjon med diklorketenet produsert av trikloracetyl klorid, og dannet et bisyklo[4.2.0]oktenon karbonskjelett. Fireringen i produktet ble ekspandert til en femring med diazometan og så deklorert via en Reformatsky-reaksjon i nærvær av eddiksyre, noe som gav ønsket produkt: (1*R*\*, 6*S*\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on.

Den andre delen tar for seg forsøket på å alkylere posisjonen  $\alpha$  til karbonylgruppen på **8** både rasemisk og stereoselektivt. Det ble forsøkt to metoder som skulle gi en rasemisk blanding av produkter, en aldol-reaksjon med 1-pentanal og en aldol-lignende reaksjon med 1-jodpentan, men ingen av dem gav ønsket produkt. Videre ble det forsøkt å alkylere stereoselektivt med 1-jodmetan men dette gav heller ikke ønsket produkt.

Siden direkte alkylering feilet ble det forsøkt å bruke en mer omfattende metode der alkylering på lignende system har vært rapportert.<sup>[32]</sup> Som et ledd i dette ble beskyttelsesgruppen trimetylklorosilan brukt i en stereoselektiv aldol-lignende reaksjon til å fange et bestemt enolat til **8**. Enolatet ble klorert stereoselektivt og dannet (1*R*)-1-klor-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-2(3*H*)-on som vil bli brukt i arbeidet videre. Et gjennomgående problem i alle de stereoselektive syntesene er at det ikke har blitt klart å separere produktet fra basen som blir benyttet.

Keton **8** ble syntetisert over tre trinn, med en reaksjonstid på 36 timer og et totalt utbytte på 26%. Dette er en forbedring fra tidligere rapporterte metoder som syntetiserer keton **8** over fem trinn, med en reaksjonstid på 174 timer og et totalt utbytte på 27%.

Total syntese av målmolekylene ble ikke oppnådd, videre arbeid vil fokusere på å syntetisere sidegruppene og å separere basen fra produktet i den stereoselektive kloreringen.

## Abstract

The goal of this assignment was to work towards a total synthesis of dictyosphaerin and mucosin, two natural products, with a structure similar to prostaglandins, isolated from a marine algae and a marine sponge.

The synthetic strategy of these compounds can be split into two parts. The first part addresses the synthesis of (1*R*\*, 6*S*\*)-bicyclo[4.3.0]non-3-en-8-one (**8**). The starting material was the commercially available 1,4-cyclohexadiene. This compound underwent a [2 + 2] cycloaddition reaction with the dichloroketene produced from trichloroacetyl chloride resulting in the formation of a bicyclo[4.2.0]octenone carbon skeleton. The four membered ring was expanded to a five membered ring with diazomethane and the chlorine atoms were subsequently removed by means of a Reformatsky reaction in the presence of acetic acid, giving the desired product: (1*R*\*,6*S*\*)-bicyclo[4.3.0]non-3-en-8-one.

The second part addresses the attempt to alkylate the  $\alpha$ -position to the carbonyl group of **8** both racemic and stereoselectively. Two racemic methods were attempted, one aldol-reaction with 1-pentanal and one aldol-like reaction with 1-iodinepentane, but none of them gave the desired product. Subsequently it was attempted to alkylate stereoselectively with methyl iodine but this failed as well.

Due to the failure of alkylating directly a more complex method was attempted where successful alkylation of similar systems had been reported.<sup>[32]</sup> Following this method a stereoselective base was used to create only one of the diastereomers of the enolate of **8** which was subsequently frozen in place by using the protecting group chlorotrimethylsilane. A single chlorine atom was added to the enolate in a stereoselective reaction and (1*R*)-1-chloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-2(3*H*)-one was produced and will be used in future work. A problem with all the stereoselective syntheses in this assignment is our inability to separate the product from the stereoselective base.

Ketone **8** was produced over three steps, with a combined reaction time of 36 hours and a total yield of 26%. This is an improvement of earlier reported methods which produced ketone **8** over five steps, with a combined reaction time of 174 hours and a yield of 27%. Total synthesis of the target molecules was not achieved. Further work will focus on synthesizing the side chains and separating the product from the stereoselective base.

# Innhold

1. Innledning.....	7
1.1.1 Naturprodukter .....	7
1.1.2 Total syntese .....	8
1.1.3 Marine naturprodukter .....	9
1.1.4 Fett og fettsyrer .....	11
1.1.5 Eikosanoider og prostaglandiner .....	12
1.2 Målmolekyl og strukturer .....	14
1.2.1 Dictyosphaerin .....	14
1.2.1 Mucosin.....	15
1.2.2 Strukturelle likheter og nøkkelmolekyl.....	16
1.3 Syntesestrategi.....	18
1.4 Kjemisk Bakgrunn .....	21
1.4.1 Keten-reaksjoner og haloketener.....	21
1.4.2 Reformatsky reaksjoner.....	23
1.4.3 Ringekspansjon av sykliske ketoner med hjelp av diazometan.....	24
1.4.4 Aldol-kondensasjon .....	26
1.4.5 Ultralyd i organisk syntese .....	29
2 Resultater og diskusjon .....	30
2.1 Resultater .....	30
2.1.1 Syntese mot (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (5).....	30
2.1.2 Syntese mot mucosin og dictyosphaerin .....	32
2.2 Diskusjon og videre arbeid .....	33
2.3 Konklusjon.....	37
3 Eksperimentelt .....	38
3.1 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (10), metode 1 .....	39
3.2 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (10), metode 2.....	41
3.3 Syntese av bisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (11).....	43

3.4 Forsøk på syntese av (1 <i>R</i> *, 6 <i>S</i> *)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (8) .....	45
3.5 Syntese av (1 <i>R</i> *, 6 <i>S</i> *)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (8) .....	46
3.6 Syntese av 9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (12) .....	49
3.7 Syntese av <i>p</i> -Tolylsulfonyletymetylnitrosamid (28) .....	52
3.8 Forsøk på syntese av 1-(1-hydroksypentyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2(3 <i>H</i> )-on (13) ...	54
3.9 Forsøk på syntese av 1-pentyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2 (3 <i>H</i> )-on (14) .....	55
3.10 Syntese av trimetyl(((3a <i>S</i> ,7a <i>S</i> )-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)oksy)silan (16) .....	56
3.11 Syntese av (1 <i>R</i> ,3a <i>S</i> ,7a <i>S</i> )-1-klor-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2(3 <i>H</i> )-on (17) .....	58
3.12 Forsøk på syntese av (1 <i>R</i> )-1-metyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2(3 <i>H</i> )-on (25) .....	60
4 Liste over molekyler i syntesen .....	61
5 Referanser .....	63



## 1. Innledning

### 1.1.1 Naturprodukter

Naturen består av et mangfold av ulike organismer med sine egne særskilte utfordringer og problemer som må løses for å overleve. Deres primære behov er rimelig like, de trenger alle energi i form av ATP og de trenger alle en kilde til de elementære byggesteinene som alle andre organiske forbindelser bygges fra. Basert på hvor organismen lever kan ekstra evner være nødvendige for å overleve i akkurat det miljøet. Et insekt kan trenge et spesielt pigment for å kunne kamuflere seg og gjemme seg for rovdyr, en plante kan utvikle spesielle giftstoffer for å skremme vekk potensielle beitedyr og beitedyr kan utvikle spesielle forbindelser for å uskadeliggjøre disse giftstoffene. Disse forbindelsene produseres i organismenes metabolisme og klassifiseres som naturprodukter.

I organisk kjemi refererer naturprodukter til metabolitter som produseres i alle levende organismer som planter, dyr, bakterier etc. Klassen omfatter også metabolitter som syntetiseres i laboratorier så lenge forbindelsen eksisterer i naturen og har blitt isolert derfra. Deres bruksområder er mange og kan variere fra medisiner og søtningsstoffer til pigmenter og sprøytemidler.<sup>[1]</sup>

I organisk syntese skiller man gjerne mellom to forskjellige typer interessante naturprodukter: primære og sekundære metabolitter. Primære metabolitter er ofte kritiske for fundamentale og livsnødvendige prosesser. De er derfor tilstede i de fleste organismer og er lite varierte i struktur og funksjon. Eksempler er nukleinsyrer, aminosyrer, proteiner og polysakkarider.<sup>[1]</sup>

Sekundære metabolitter er mer spesialiserte forbindelser ofte produsert for å løse problemer som er unike for akkurat denne organismen eller miljøet organismen befinner seg i. Deres utbredelse er derfor ofte begrenset til et lite antall arter og mengden stoff i hvert individ er som regel liten. Eksempler er alkaloider og eikosanoider. De er ofte ikke livsnødvendige i seg selv, men deres fravær kan gjøre det svært mye vanskeligere for et individ å overleve.<sup>[2]</sup>

Naturprodukter, og da særlig sekundære metabolitter med biologisk aktivitet, har vært svært viktig i mange sammenhenger, spesielt som medisiner i isolert form eller som utgangsmateriale og inspirasjon for mulige nyttige strukturer. F.eks. ble det innenfor

kreftforskningen mellom 1940 og 2007 benyttet 155 forskjellige små molekyler og av dem var 47% naturprodukter eller direkte utledet fra dem.<sup>[3]</sup> Dette er bare ett av utallige eksempler på nytteverdien av å utforske, isolere og teste naturprodukter.

### 1.1.2 Total syntese

Total syntese vil si å syntetisere komplekse organiske molekyler fra enklere, kommersielt eller lett tilgjengelige molekyler, som regel uten hjelp av biologiske prosesser. Målmolekylet vil ofte være en forbindelse funnet og isolert fra naturen.

Motivasjonen for å utvikle en syntese av en gitt forbindelse kan være mange: Man kan være interessert i å undersøke om strukturen som man har funnet er korrekt, man kan være interessert i å undersøke de kjemiske reaksjonene som lå til grunn for å danne forbindelsen, man kan være interessert i å finne alternative måter å fremstille forbindelsen på eller man kan være interessert i å modifisere forbindelsen slik at den fungerer bedre til det man er interessert å bruke den til.<sup>[4]</sup>

Dersom naturlige kilder ikke er tilstrekkelige for å dekke etterspørselen etter enkelte naturprodukter kan syntese være et nyttig verktøy for å produsere dem. Dette kan særlig være tilfellet for naturprodukter produsert i organismer som: er sjeldne, er vanskelige å dyrke og/eller produserer naturproduktet i små mengder.<sup>[5]</sup>

Et typisk eksempel på et slikt naturprodukt var paclitaxel (taxol), en mitotisk inhibitor som brukes for å behandle blant annet brystkreft.<sup>[6]</sup> Den ble opprinnelig isolert i 1964 fra barken til *Taxus brevifolia* og ble raskt interessant basert på dens cytotoxiske egenskaper. Utnyttelsen av naturproduktet på den skalaen som ble dømt nødvendig var problematisk ettersom det var umulig å prosessere de store mengdene *Taxus brevifolia* som trengtes på en bærekraftig måte.<sup>[6]</sup> Løsningen på dette ble funnet i utviklingen av en semisyntetisk metode basert på arbeidet til Holton, Ojima og Green.<sup>[7]</sup>

### 1.1.3 Marine naturprodukter

Dersom man observerer planeten vår fra verdensrommet har den en tydelig blå farge og mesteparten av den er dekket av vann. Havene dekker omtrent 71% av klodens totale areal og ca. 15% av alle verdens arter lever i dem. For å trives i disse marine miljøene, med høyt trykk, høyt saltinnhold og mangel på lys og oksygen, har organismene utviklet en rekke små molekyler med egne særtrekk og biologisk aktivitet som er annerledes enn det man finner i organismer på land. Deres unike miljø har ført til en annen tilnærming til syntese av sekundære metabolitter og har resultert i en langt større kjemisk diversitet.<sup>[1][8]</sup>

En viktig forskjell i struktur mellom sekundære metabolitter funnet i marine og landlevende organismer er reorganisering og høy andel oksidasjon i skjelettet, størrelsen og kompleksiteten til molekylene og mengden sterogene sentra i strukturene. Det er også observert marine sekundære metabolitter med mer uvanlige funksjonelle grupper som for eksempel polyhalogenerte metabolitter, thio-metylamin og diterpenoider med nitrilgrupper.<sup>[1]</sup>

Forskningen innenfor marine naturprodukter har historisk fokusert på tre områder: marine toksiner, marine biomedisiner og marin kjemisk økologi.<sup>[9]</sup> Interessen for marine toksiner har vært basert på et ønske om å bestemme deres kjemiske strukturer og virkemåter slik at gode motgifter og deteksjonsmetoder kunne utvikles.<sup>[10]</sup> Dette gjelder ikke bare forbindelser giftige for mennesker, men også forbindelser som skader fisk og andre marine nytteorganismer. De to kanskje mest spektakulære suksessene innenfor marine toksiner har vært bestemmelsen av strukturen til maitotoxin<sup>[10],[11]</sup> og palytoxin.<sup>[12][13][14]</sup>

Det har også vært stor interesse for å bruke marine naturprodukter i utviklingen av medisiner og særlig innenfor kreftforskningen hvor en rekke interessante forbindelser har blitt funnet.<sup>[9]</sup> Bryostatin 1 som ble isolert i små kvanta fra mosdyret *Bugula neritina* er et eksempel på en slik forbindelse. Som mange andre naturprodukter var det i begynnelsen problemer med å få tak i nok av det, men det viste seg etterhvert at mosdyret kunne dyrkes i akvakultur og forsyningsproblemet ble dermed løst<sup>[9]</sup>. Andre naturprodukter, som manoalide<sup>[15]</sup>, har vist betennelseshemmende egenskaper og andre igjen har blitt brukt som reagenser i cellebiologi.<sup>[9]</sup>

På den økologiske siden har det vært interesse for hvilken nytte organismene som produserer naturproduktene har av sine egne forbindelser og hvilken effekt de har i sine naturlige systemer. Noen organismer, som alger, produserer enkelte giftige metabolitter for å avskrekke predatorer slik at færre «individer» blir tatt.<sup>[16]</sup> Andre organismer produserer ikke enkelte metabolitter selv, men lever i symbiose med bakterier som produserer metabolitter for dem. Swinholide A som blir produsert av en blandet bakteriefraksjon i svampen *Theonella swinhoei* er et eksempel på dette.<sup>[17]</sup>

Siden systematiske studier begynte på 60-tallet har mer enn 20 000 metabolitter blitt rapportert isolert.<sup>[1]</sup> Mesteparten av disse naturproduktene kommer fra virvelløse dyr, bakterier, svamper og alger og mange av dem har blitt benyttet i utviklingen av legemidler.<sup>[8]</sup>

Utnyttelsen av marine naturprodukter støter på de samme problemene som utnyttelsen av naturproduktene fra land. De produseres i små kvanta og deres utbredelse er ofte avgrenset til et lite antall arter, noe som gjør det vanskelig å masseprodusere dem på en økonomisk og bærekraftig måte. Det har vært forsøkt å dyrke svamper, kappedyr og mosdyr med den hensikt å produsere spesifikke naturprodukter, men produksjonen av biomasse har til nå vært for lav til at etterspørselen kan bli dekket. Dette gjør kjemisk syntese til eneste mulige måte for å fremstille enkelte naturstoffer, men også her er det utfordringer ettersom naturproduktenes kompliserte struktur kan gjøre det vanskelig og tungvint å utføre totalsynteser.<sup>[8]</sup>

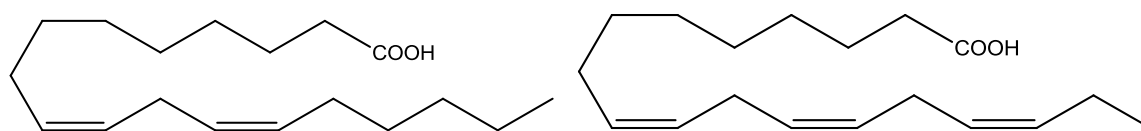
### 1.1.4 Fett og fettsyrer

Fettsyrer er monokarboksylysyrer. De kan fremstilles fra animalsk fett, vegetabilsk fett, oljer eller voks hvor de inngår i en forestret form. Naturlige fettsyrer har vanligvis en kjedelengde på 4 til 28 karboner uten forgreininger og der antallet karbonatomer utgjør et partall. Kjeden kan være umettet (inneholder dobbeltbindinger) eller mettet (inneholder ikke dobbeltbindinger).<sup>[18][59]</sup>

Den vanligste oppfatningen av fett er at det blir brukt som isolasjon og energilager. Et tykt lag med fett kan beskytte mot fysiske støt og isolere mot luften slik at kroppstemperaturen kan opprettholdes enklere. I tider hvor organismen ikke kan finne tilstrekkelig næring kan fettlaget dessuten brytes ned for å tilføre nødvendig energi. I dag vet vi imidlertid at bildet er betraktelig mer nyansert og at fettsyrer har mange andre funksjoner. Viktigst blant disse er trolig at fettsyrer: inngår i cellemembraner som fosfolipider, er viktige for fordøyelse, absorpsjon og transport av fettløselige vitaminer og er viktige som en kilde til essensielle fettsyrer.<sup>[19]</sup>

Fettsyrer er også forløpere for mange andre naturprodukter som f. eks. prostaglandiner og leukotriener. Mesteparten av fettsyrene kan produseres i menneskekroppen, men linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre som leder til prostaglandiner og leukotriener er unntak.

Linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre kan ikke produseres av dyr fordi de mangler  $\Delta^{12}$  og  $\Delta^{15}$  desaturase-enzymmer. De klassifiseres derfor som essensielle fettsyrer siden de bare kan fås gjennom kostholdet, primært fra planter.<sup>[2]</sup>

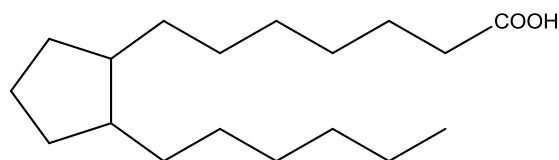


Figur 1: En figur som viser de essensielle C18 fettsyrene linolsyre(venstre) og  $\alpha$ -linolensyre(høyre).

### 1.1.5 Eikosanoider og prostaglandiner

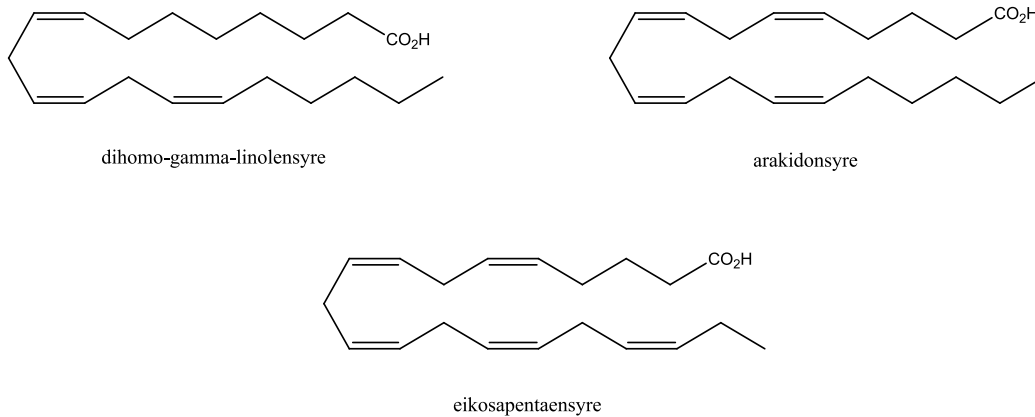
Eikosanoider er en samlebetegnelse for C20 fettsyrer og derivater blant annet prostaglandiner, tromboksaner, prostasykliner og leukotriener som alle er utledet fra C20 fettsyrer. De har biologisk aktivitet ved svært lave konsentrasjoner og virker som signalmolekyler for å regulere diverse biologiske aktiviteter som blodtrykk, sammentrekning av glatt muskulatur og lignende.<sup>[2]</sup> Ettersom mucosin er en C20 forbindelse med lignende struktur er det naturlig å klassifisere også den som et eikosanoid. Hvorvidt den har lignende biologisk effekt er ikke kjent.

Prostaglandiner er en gruppe modifiserte C20 fettsyrer som er tilstede store deler av animalsk vev i små konsentrasjoner. De er aktive ved meget små (hormonlignende) konsentrasjoner og kan regulere blodtrykket, sammentrekning av glatt muskulatur og blodplatenes koagulering.<sup>[2]</sup> Prostaglandinenes struktur er basert på et C20 karbonskjelett som inneholder en syklopentanring med en C7 sidekjede som ender i en karboksylsyre og en C8 sidekjede som ender i en metylgruppe.



*Figur 2: Karbonskjelettet til prostaglandiner.*

Prostaglandinene blir biosyntetisert fra tre forskjellige C20 fettsyrer: dihomo- $\gamma$ -linolensyre (DGLA), arakidonsyre (AA) og eikosapentaensyre (EPA). Hver av forgjengerne leder til hver sin serie av lignende prostaglandiner med forskjellig grad av umettethet i sidekjedene.<sup>[2]</sup>



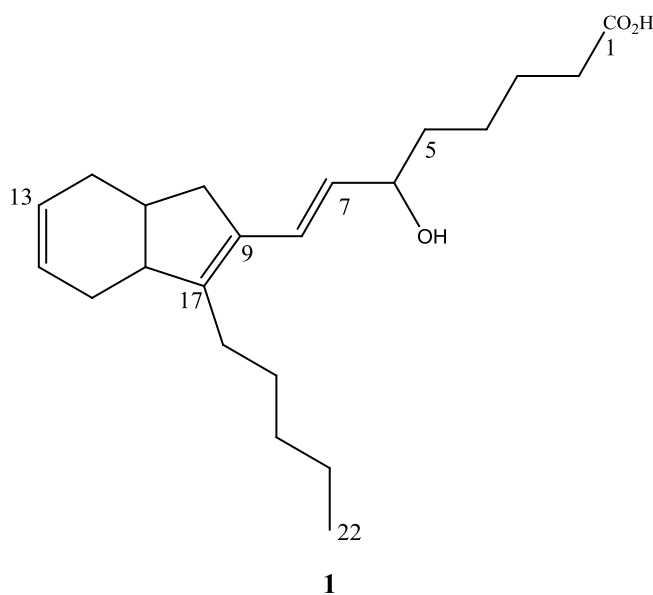
*Figur 3: Fettsyrene dihomo-gamma-linolensyre, arakidonsyre og eikosapentaensyre.*

## 1.2 Målmolekyl og strukturer

### 1.2.1 Dictyosphaerin

Dictyosphaerin (**1**) ble i 1996 isolert fra grønnalgen (gruppe: Chlorophyta) *Dictyosphaeria sericea* av Australiske forskere ved universitetet i Melbourne.<sup>[20]</sup> Algen er å finne utenfor Australias sørkyst hvor de danner små skiveformede kolonier med en størrelse på rundt 1-3cm i diameter.

Tidligere isolerte sekundære metabolitter fra marine Chlorophyta har hatt en spesiell «diacetoxybutadiene» funksjonalitet, som regnes for å være grunnlaget for mange av disse metabolittenes antibioteegenskaper.<sup>[21][22]</sup> Siden Dictyosphaerin ikke har denne funksjonaliteten kunne det være interessant å undersøke dens biologiske aktivitet, og for å få tilstrekkelig materiale å arbeide med kunne en organisk syntesevei være nyttig. En total syntese vil også være nyttig for å bestemme absolutt stereokjemi til naturproduktet.



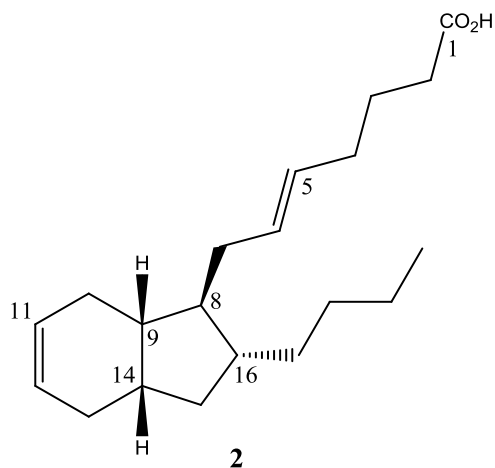
Figur 4: Strukturen til dictyosphaerin (C22).



### 1.2.1 Mucosin

Mucosin (**2**) ble i 1997 isolert fra den marine svampen *Reniera mucosa* og dens struktur beskrevet av italienske forskere. Svampen er å finne i havområdene utenfor Spania, Frankrike og Italia.<sup>[23]</sup> Interessen for mucosin baserer seg i hovedsak på at den som andre eikosanoider muligens kan fungere som ligand for «peroxisome proliferator-activated receptors» (PPARs).<sup>[24]</sup>

En fullsyntese av mucosin har blitt gjennomført av Henderson *et al.*<sup>[25]</sup>, men Mucosins biologiske effekt har ennå ikke blitt evaluert. Det er likevel interessant å utvikle alternative metoder for å syntetisere mucosin for å se om fullsyntesen kan forbedres med tanke på mengde reaksjonstid, antall trinn og totalt utbytte. Samtidig, på grunn av den store likheten i struktur mellom mucosin og dictyosphaerin, vil metodene brukt i syntesen av den ene kunne være nyttig for syntesen av den andre. Syntesen mot mucosin kan dermed gi oss verdifull informasjon som kan brukes under syntesen av dictyosphaerin.

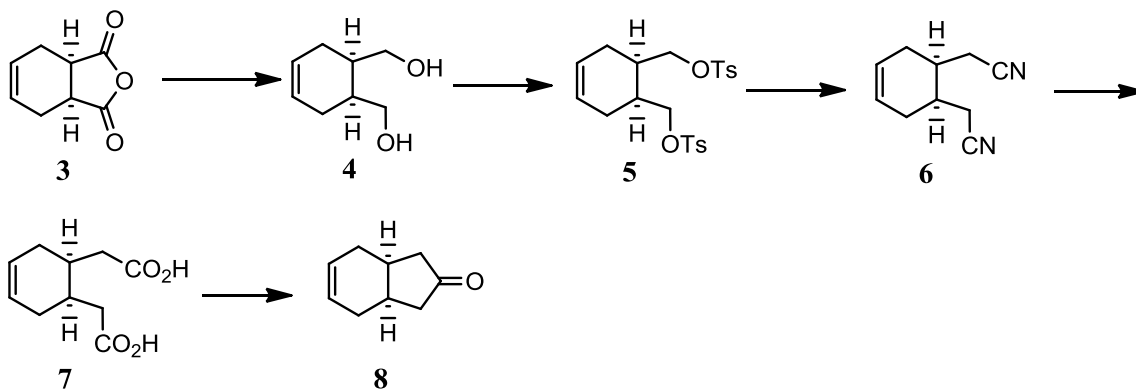


Figur 5: Strukturen til Mucosin (C20).

### 1.2.2 Strukturelle likheter og nøkkelmolekyl

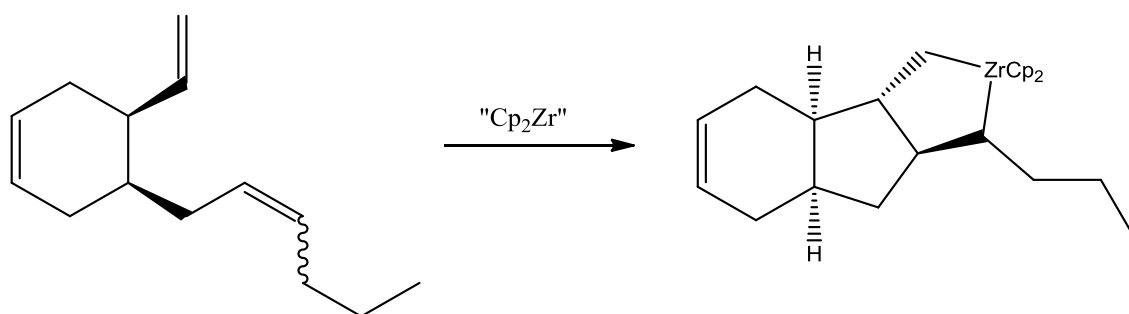
Både mucosin og dictyosphaerin har som en del av sin struktur et bisyklo[4.3.0]nonen-karbonskjelett. Syntese­strategien beskrevet i denne oppgaven vil prøve å utnytte likheten i karbonskjelett ved å forme dette først og deretter syntetisere sidekjedene. Begge syntesene vil gå gjennom molekylet (1R\*,6S\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (**8**). En effektiv syntese av **8** er dermed viktig for både fullsyntesen av mucosin og dictyosphaerin.

Tidligere har keton **8** blitt syntetisert gjennom bruk av syreanhydridet «*cis*-tetrahydrophthalic anhydride» (**3**). Mundy og Theodore<sup>[26]</sup> konverterte anhydrid **3** til den korresponderende «bis-homologated diacid» over fire trinn og deretter syntetiserte femringen ved å gjennomføre en Ruzica sykliseringsreaksjon. Utbyttet for syntesen var 29% over 5 trinn med en minimum reaksjonstid på totalt 118 timer. På bakgrunn av lavt utbytte, antallet trinn, dårlig karbonøkonomi og svært lang reaksjonstid var det ønskelig å utforske alternative måter å oppnå keton **8** på.



Skjema 1: Mundy og Theodore<sup>[26]</sup> sin metode for å syntetisere keton **8**.

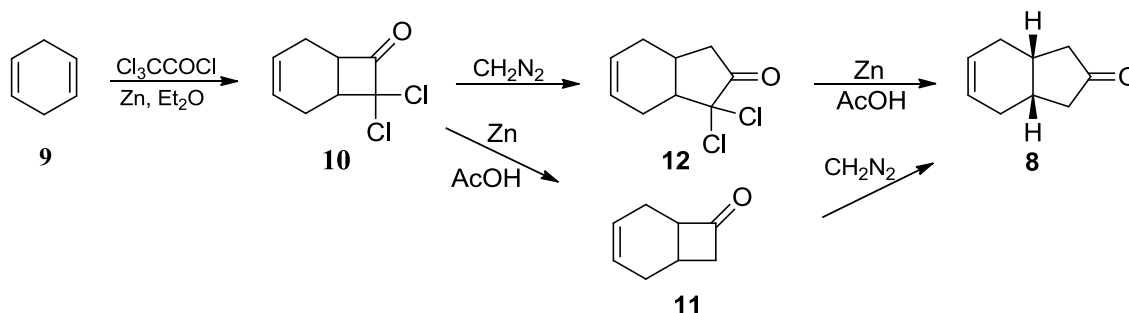
På nåværende tidspunkt har kun én syntese av mucosin blitt rapportert. Henderson *et al.* <sup>[25]</sup> publiserte i 2012 en syntese hvor de benyttet anhydrid **3** til å danne mucosin over 14 trinn med 7% totalutbytte. Det er verdt å merke seg at deres syntese ikke gikk gjennom keton **8**, men heller syntetiserte femringen gjennom reaksjonen vist i skjemaet under.



Skjema 2: Reaksjonen som formet kjernen i karbonskjelettet til mucosin i syntesen til Henderson *et al.* <sup>[25]</sup>

### 1.3 Syntesestrategi

For å syntetisere **8** ble det bestemt å kombinere to metoder allerede rapportert i litteraturen, noe som gav opphav til syntesestrategien i skjema 3.

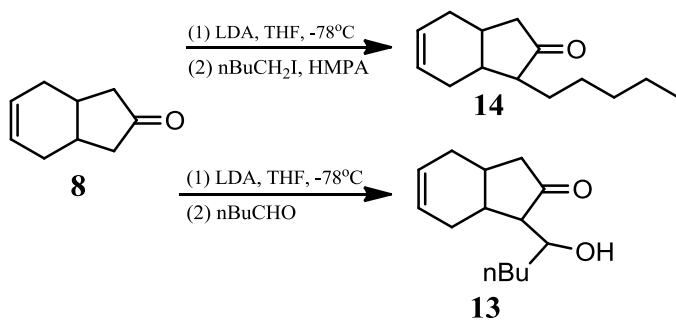


Skjema 3: En oversikt over syntesestrategien for å syntetisere keton **8**.

Strategien baserte seg på å bruke en ketenreaksjon for å danne et bisyklisk skjelett bestående av en seksring og en firering, en diazometan reaksjon for å ekspandere fireringen til femringen som er tilstede i både mucosin og dictyospharin og så fjerne kloratomene med en Reformatskyreaksjon i nærvær av eddiksyre.

Ringekspansjonen og dekloreringen kunne gjennomføres på to forskjellige måter. Vi kunne deklorere først og deretter ekspandere ringen, eller vi kunne ekspandere ringen og deretter deklorere. Begge veiene skulle testes, men teoretisk sett skulle man forvente at den første veien skulle favoriseres basert på en rapport gjort på et lignende system.<sup>[27]</sup>

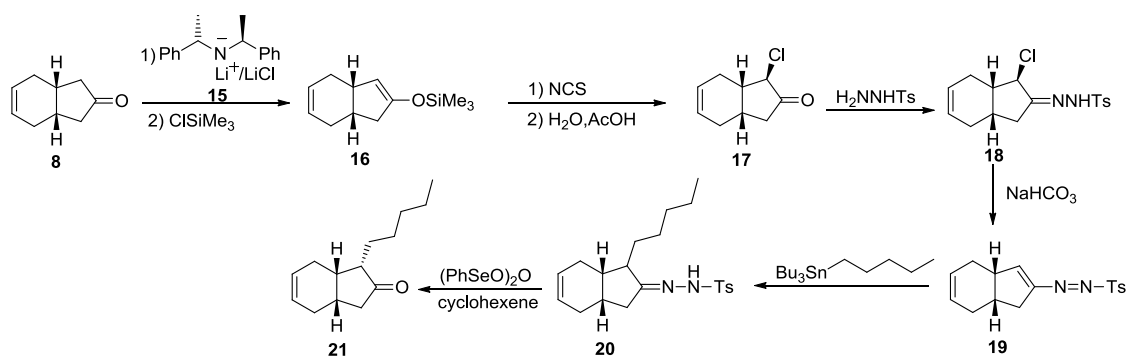
Med keton **8** lett tilgjengelig, ville neste steg være å alkylere  $\alpha$ -posisjonen til karbonylgruppen som et ledd i å syntetisere sidegruppene som er tilstede i mucosin og dictyosphaerin. Tidligere har vellykkede rasemiske alkylringer av  $\alpha$ -posisjonen vært rapportert ved denne gruppen, men det har vært problemer med å reproducere resultatene.<sup>[28][29]</sup>



Skjema 4: En oversikt over rasemiske alkyleringer av keton **8** som har blitt rapportert fra denne gruppen tidligere.<sup>[28][29]</sup>

Reaksjonene baserte seg på arbeidet til Popławski *et al.*<sup>[30]</sup> og Saito *et al.*<sup>[31]</sup> En stipendiat ved gruppen har prøvd å reprodusere reaksjonene, men har ikke klart å oppnå noen brukbare resultater. Det ble bestemt at vi skulle forsøke noen ganger til for å se om reaksjonene var praktiske og kunne gjennomføres uten krav til betydelig ekspertise. Dersom vi ikke skulle klare å gjenskape de nevnte aldol-reaksjonene ville neste steg være å gjøre  $\alpha$ -posisjon til karbonylgruppen mer reaktiv for elektrofilt angrep og deretter prøve å alkylere med en elektrofil igjen.

Uavhengig av utfallet til forsøkene på å alkylere rasemisk var det nødvendig å undersøke muligheten for å alkylere stereoselektivt, noe som er viktig under syntesen av (+) og (-)-mucosin. Tidligere har van Bergen og Gais<sup>[32]</sup> utført en slik stereoselektiv alkylering på et lignende system og deres metode la grunnlaget for strategien gitt i skjema 5.

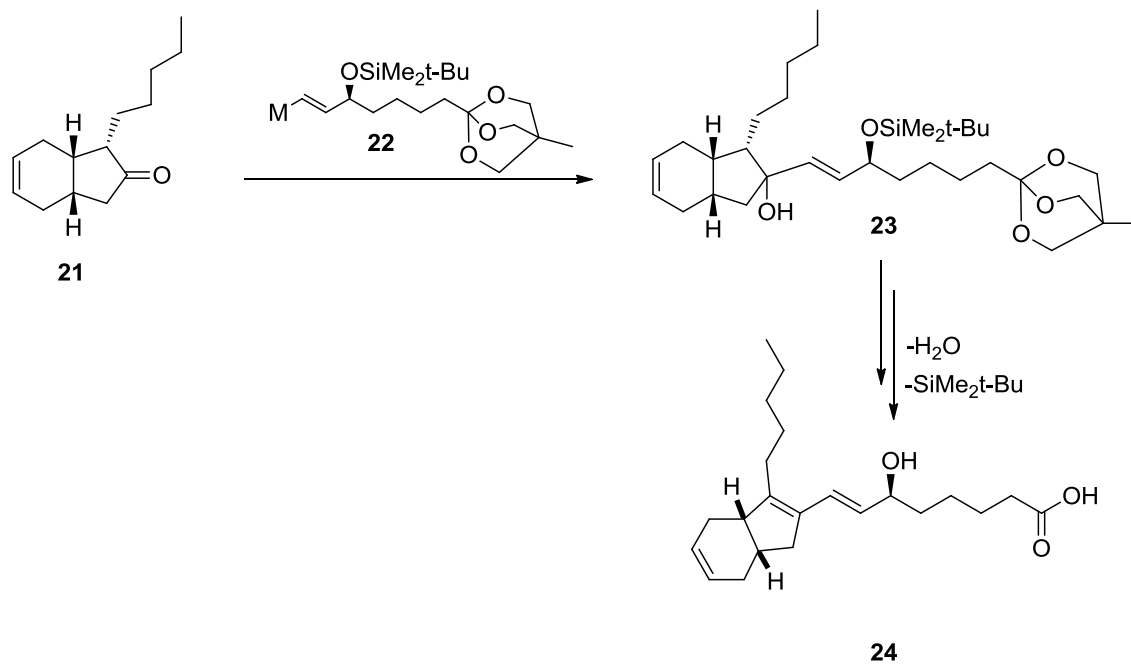


Skjema 5: En oversikt over strategien for å danne C17 sidegruppen i dictyosparin dersom direkte alkylering skulle feile.

Det er verdt å nevne at det er to måter å syntetisere **17** fra **8** på. I tillegg til å syntetisere via **16** er det mulig å syntetisere **17** direkte fra **8** med et lite tap av EE. Begge veiene skulle

testes for å undersøke hvilken som gir best resultat på keton **8**.

Når **21** har blitt oppnådd vil neste trinn innebære å syntetisere **22** og deretter feste den til **21** ved hjelp av et metallkompleks og direkte nukleofilt angrep på karbonylgruppen.

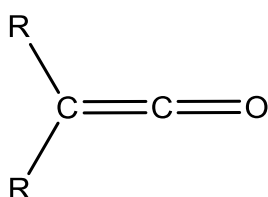


*Skjema 6: En oversikt over strategien for å syntetisere den lengste sidekjeden til dictyosphaerin.*

## 1.4 Kjemisk Bakgrunn

### 1.4.1 Keten-reaksjoner og haloketener

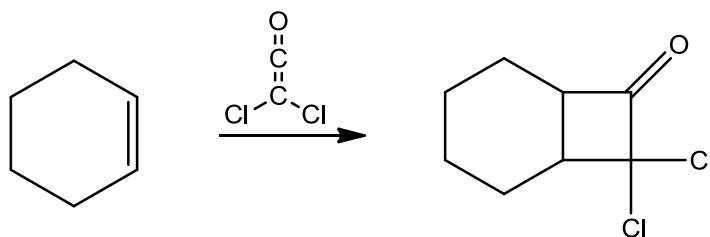
Et keten er en funksjonell gruppe bestående av et karbonatom forbundet med en dobbeltbinding til en karbonylgruppe. De ble først syntetisert i 1905 av Hermann Staudinger<sup>[33]</sup> via dehalogenering av difenylkloracetyl klorid med sink, og ulike former har i ettertid blitt brukt i svært mange organiske synteseser.<sup>[34]</sup>



Figur 6: Generell struktur til ketener. I haloketener er  $R = (F, Cl, Br, I)$

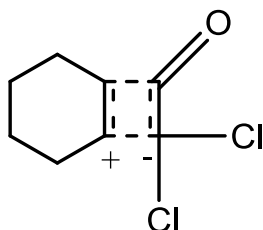
Ketenets reaktivitet avhenger av elektronegativiteten til R-gruppene som er festet til  $\beta$ -karbonet. Elektronegative grupper som oksygen, nitrogen og halogener destabiliserer ketenet, mens elektropositive grupper stabiliserer det.<sup>[35]</sup> Et halogenert keten som diklorketen vil dermed være mer reaktivt enn for eksempel dimetylketen.

Ketener kan inngå i mange forskjellige reaksjoner, men det mest interessante for denne oppgaven er deres evne til å danne [2 + 2] sykloaddisjon sammen med alkener.<sup>[36]</sup>



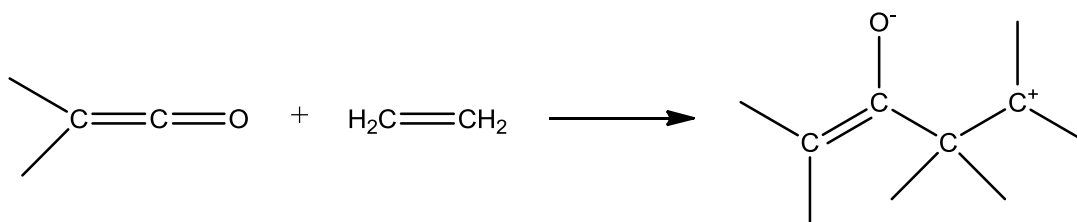
Skjema 7: Diklorketener kan reagere med alkener og lage ringer.

Det har vært gitt to forslag til mekanisme for reaksjonen. Den ene hevder at reaksjonen skjer i ett trinn hvor alle bindingene brytes og formes samtidig, ikke ulikt mekanismen til en Diels-Alder reaksjon.<sup>[57]</sup> En mulig mellomtilstand til reaksjonen er vist i Figur 7.



Figur 7: En mulig mellomtilstand for reaksjonen gitt i skjema 7

Den andre hevder at reaksjonen skjer via en totrinns reaksjon med et dipolintermediat som vist i skjema 8.<sup>[37][38]</sup>



Skjema 8: Mulig mekanisme for dannelse av dipolintermediat i keten-sykliseringsreaksjoner.

Uavhengig av hva som er den egentlige mekanismen vil det i denne oppgaven bli antatt at mekanismen er en polarisert «concerted» reaksjon.

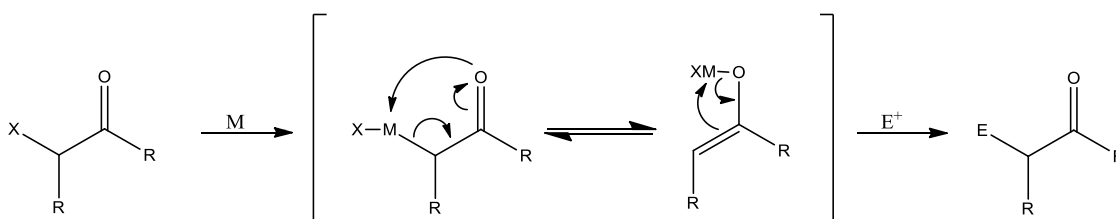
Det er viktig å påpeke at en sykliseringsreaksjon mellom et keten og et alken i mange tilfeller vil konkurrere med en polymeriseringsreaksjon av ketenet med seg selv. En reaksjon som favoriseres i økende grad basert på økende substitusjon av alkenet og økende konsentrasjon av syrekloridet.<sup>[39]</sup>



## 1.4.2 Reformatsky reaksjoner

I en Reformatsky reaksjon vil et sinkatom gå inn i en karbon-halogenbinding. Reaksjonen er aktivert av karbonyl-avlede eller karbonyllignende grupper, ved at halogenet er plassert  $\alpha$  til denne eller via et konjugert system. Den dannede metallorganiske forbindelsen kan så kunne reagere med praktisk talt alle elektrofiler.<sup>[40]</sup> Reaksjonen er veldig lik Grignard-reaksjonen, men Reformatskyenolatet er mindre reaktivt enn det korresponderende Grignard-enolatet, noe som kan være en fordel eller en ulempe avhengig av hva de reagerer med og hva ønsket produkt er.

En generell mekanisme for reaksjonen er gitt i skjema 9. Et metallatom reagerer med et  $\alpha$ -haloketon og setter seg mellom halogenet og  $\alpha$ -karbonet. Det blir dannet et enolat som så kan reagere med en elektrofil og gi et endelig produkt. Formålet med reaksjonen har ofte vært å danne karbon-karbon bindinger, men den kan også brukes til å dehalogenere  $\alpha$ -haloketoner ved å bruke protoner som elektrofilen.<sup>[41]</sup>



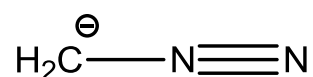
*Skjema 9: En oversikt over en Reformatskyreaksjon. Et metallatom(M) går inn i bindingen mellom halogenet (X) og karbonatomet i  $\alpha$ -posisjon for karbonylgruppen. En overgangstilstand oppstår før en elektrofil ( $E^+$ ) setter seg fast på  $\alpha$ -karbonet.*

Reformatsky reaksjonen har vært anerkjent som et nyttig alternativ til base-induserte aldol-reaksjoner og et viktig komplement til andre enolat-reaksjoner.<sup>[40]</sup> En av fordelene med Reformatsky reaksjonen er at den skjer under nøytrale betingelser i motsetning til aldol-reaksjonen, hvor man generelt sett trenger en sterk base for å danne enolatet eller en syre for å aktivere elektrofilen. En annen viktig fordel er at man ikke observerer noe O-produkt i klassiske Reformatsky reaksjoner. Selv reagenser med sterkt affinitet for oksygen som TMS-Cl gir bare C-silylerte substituenten, med noen få unntak.<sup>[40][42]</sup>

Den største begrensningen med Reformatsky reaksjonen har vært lavere utbytte og dårligere stereoselektivitet sammenlignet med resultatene i aldol-reaksjoner.<sup>[43]</sup>

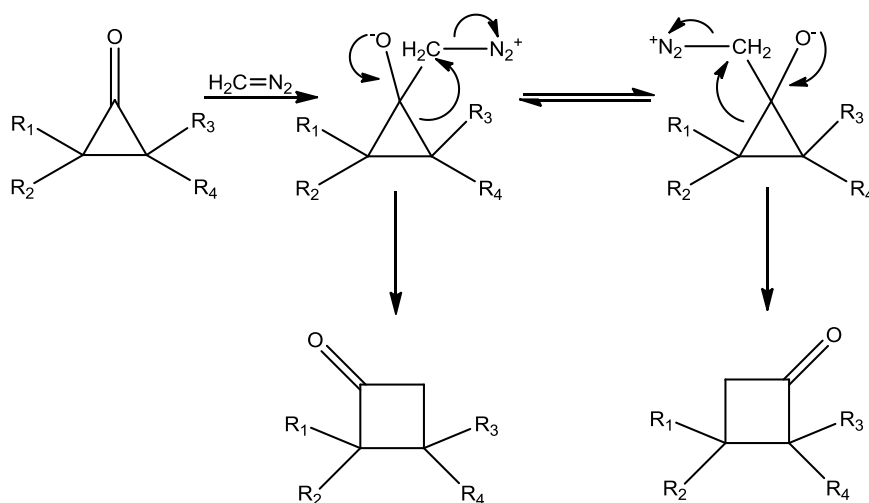
### 1.4.3 Ringekspansjon av sykliske ketoner med hjelp av diazometan

Diazometan reagerer med sykliske ketoner og produserer ringekspanderte ketoner, sammen med epoksider som et biprodukt.<sup>[44]</sup>



Figur 8: En figur av diazometan.

En mekanisme for reaksjonen er gitt i skjema 10. Diazometan angriper karbonylgruppen og danner et mellomprodukt hvor diazokarbonet er festet til karbonylkarbonet. Diazokarbonet vil så migrere til en av sidene til karbonylgruppen, ketonet vil bli gjenopprettet og nitrogen spaltes fra som nitrogengass.<sup>[45]</sup> For ekspansjonen av syklobutanon til syklopentanon antas det at mekanismen er den samme.



Skjema 10: Mekanismen for ringekspansjon med diazometan.<sup>[45]</sup>

Ekspansjonsreaksjonen er som regel svært regiosektiv og ofte kan den betraktes som stereosektiv. Forklaringen på dette skyldes flere faktorer. Reaksjonen blir påvirket av steriske faktorer ved både angrepet på karbonylgruppen av diazometan, og ved den påfølgende omorganiseringen av karbonene i mellomproduktet.<sup>[60]</sup> Et eksempel på den første steriske effekten kan bli sett ved å sammenligne ringekspansjon på 2-substituerte sykloheksanoner med usubstituerte sykloheksanoner. I mange tilfeller gir reaksjonene

med 2-substituerte sykloheksanoner dårligere utbytte enn de usubstituerte variantene.<sup>[46][47][48]</sup>

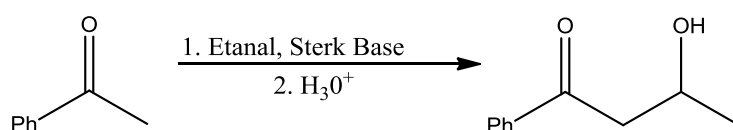
Den andre steriske effekten fører til at spesifikke produkter favoriseres i usymmetriske ketoner. Av og til favoriseres det mest substituerte, og av og til favoriseres det minst substituerte karbonatomet.<sup>[45][49]</sup> I tillegg favoriseres epoksidformen i økende grad når graden av substitusjon øker.<sup>[44]</sup>

Reaksjonen påvirkes også av elektroniske faktorer. Elektrontiltrekkende grupper i eller i nærheten av  $\alpha$ -karbonet til karbonylgruppen fører ofte til favorisering av epoksidformen, mens elektrondonerende grupper i samme posisjon fører til favorisering av ketonformen.<sup>[27]</sup>

Det må nevnes at i enkelte tilfeller så kan elektrontiltrekkende grupper festet på  $\alpha$ -karbonet til karbonylgruppen føre til økt reaksjonsrate uten økt grad av epoksidformasjon, noe som vil bli utnyttet i denne oppgaven.<sup>[49]</sup>

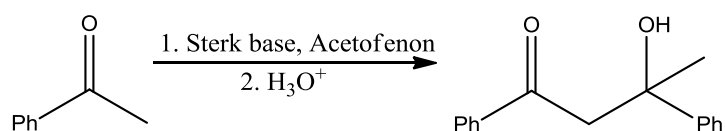
#### 1.4.4 Aldol-kondensasjon

I sin enkleste form er en aldol-kondensasjon en metode for å danne karbon-karbonbindinger ved å bruke en base til å danne et enolatanion fra et keton og få dette til å angripe karbonylgruppen til et aldehyd. Påfølgende hydrolysering gir  $\beta$ -hydroksyketonet (aldol) som kjennetegner reaksjonen.<sup>[50]</sup>



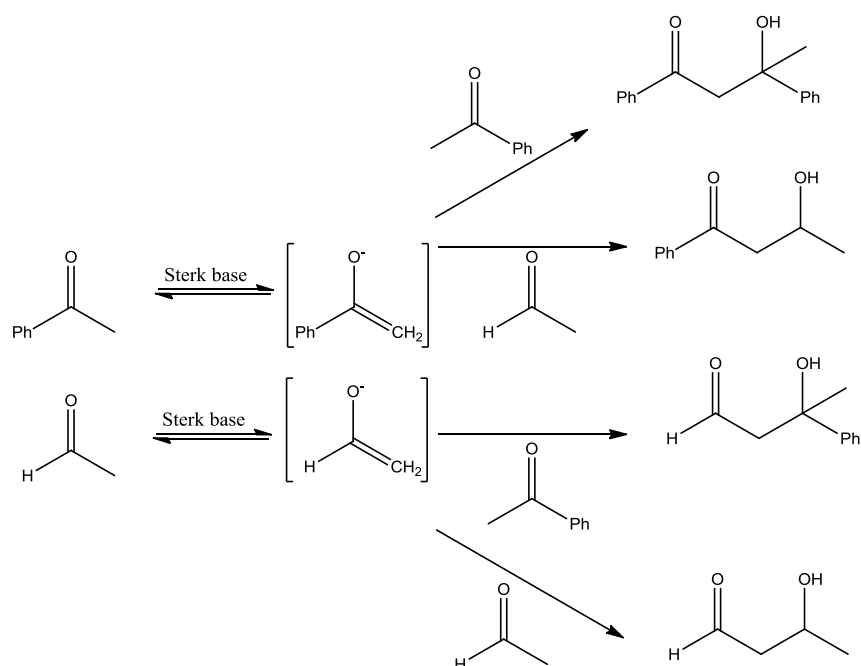
*Skjema 11: En oversikt over en enkel aldol-kondensasjon mellom acetofenon og etanal.*

En av de viktigste begrensningene til reaksjonen er enolatets evne til å selvkondensere. Enolatet som avledes fra acetofenon kan enkelt reagere med seg selv og skape et selvkondensasjonsprodukt, og dermed senke utbyttet i krysskoblingsreaksjonen vist i skjema 12.



*Skjema 12: En oversikt over selvkondensasjonen til acetofenon.*

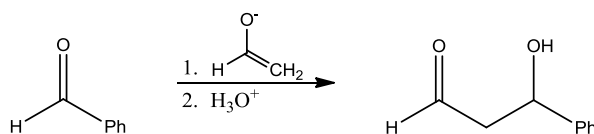
Videre vil aldehyder og ketoner med enoliserbare  $\alpha$ -hydrogener kunne forme sine egne enolationer, noe som kan føre til at en rekke forskjellige kondensasjonsprodukter blir dannet. I reaksjonen mellom acetofenon og etanal vil begge reaktantene være i stand til å danne enolationer som kan reagere med seg selv og med hverandre. Resultatet blir at fire forskjellige produkter dannes (åtte dersom man regner med stereoisomerer), noe som kan redusere utbyttet av ønsket produkt og samtidig gjøre det vanskelig å separere det fra de andre kondensasjonsproduktene.



Skjema 13: Fire produkter kan skapes (8 dersom man regner med stereoisomerer) i aldol-kondensasjonen mellom acetofenon og etanal.

Ytterligere komplikasjoner kan komme dersom man prøver å gjennomføre aldolreaksjoner på usymmetriske ketoner ettersom flere unike enolationer kan dannes.

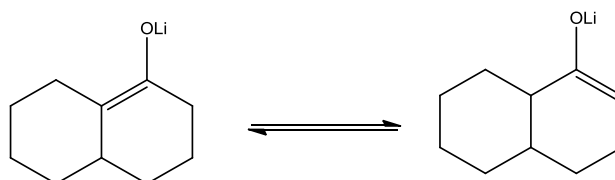
For å hindre at aldolreaksjoner produserer en mengde uinteressante produkter er kontroll av reaksjonen viktig. Den enkleste formen for kontroll er å sørge for å bruke reaktanter hvor bare en av dem har sure  $\alpha$ -hydrogener og at denne forbindelsen bare former ett enolatanion.



Skjema 14: Reaksjonen mellom det eneste mulige enolatanionet av etanal og benzaldehyd.

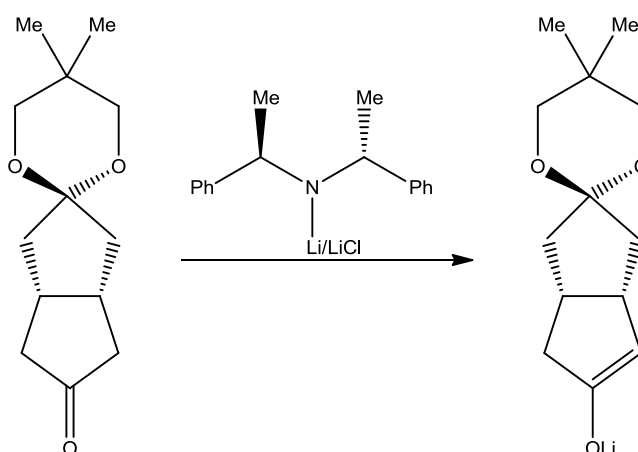
Dersom begge reaktantene kan forme enolatanioner kan kontroll av reaksjonen gjennomføres ved å forme enolatanionet til en av reaktantene først for deretter å tilsette den andre sakte under kinetisk kontroll (ofte  $-78^{\circ}\text{C}$ ). Under kinetisk kontroll vil enolatet formes irreversibelt og dermed minimere faren for selvkondensasjon.<sup>[50]</sup>

Regioselektivitet kan oppnås ved bruk av spesielle baser og nøye temperaturkontroll. Dette er særlig tilfelle i usymmetriske ketoner hvor valget av temperatur og base kan favorisere det termodynamiske produktet eller det kinetiske. Særlig viktig for denne kontrollen er bruken av litiumsalter av baser som LDA ettersom litiumenolater er veldig trege til å gjenopprette likevekten mellom enolatanionene.<sup>[51]</sup>



Figur 9: Likevekten mellom litiumenolatene gjenopprettes tregt.

I symmetriske ketoner kan man ikke på samme måte utnytte forskjellen mellom termodynamisk og kinetisk kontroll til å oppnå regioselektivitet. Likevel kan regioselektivitet oppnås ved bruk av spesielle kirale baser som konsekvent fjerner  $\alpha$ -hydrogener enantiotopisk. Som et eksempel kan det nevnes (+)-bis[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydroklorid som oppnår en EE på 90% i reaksjonen vist i skjema 15.<sup>[32]</sup>



Skjema 15: Stereoselektiv litiumenolatdannelse.

#### 1.4.5 Ultralyd i organisk syntese

Lyd med høyere frekvens enn det det menneskelige øret kan oppfatte er definert som ultralyd. Normalt sett regner man området mellom 20 kHz og 100MHz for å være ultralyd, men det er bare området mellom 20kHz og 40kHz som regnes for å være generelt nyttig i kjemi.

Ultralyd vil, som all annen lydenergi, forplante seg gjennom et medium og føre til serier av kompresjoner og ekspansjoner i mediumet når det passerer gjennom. Dersom energien er tilstrekkelig høy kan ekspansjonssyklusen være sterkere enn attraksjonskreftene til molekylene i væsken, de vil bli dratt fra hverandre, og en kavitasjonsboble vil formes. Dette tomrommet vil absorbere damp eller gass fra mediumet og vokse gjennom flere sykluser til det når en likevektsstørrelse.

Det akustiske feltet som boblene opplever er ikke stabilt på grunn av interferens fra andre bobler som formes og er i resonans rundt dem. Noen bobler opplever som en følge av dette rask vekst til en ustabil størrelse og vil så kollapse voldsomt. Det er de kollapsende boblene som genererer energien som fører til kjemisk eller mekanisk effekt.

Et nyttig bruksområde for ultralyd er aktiveringen av metaller og dermed akselereringen av reaksjoner hvor de inngår. Det er gjerne tre måter denne overflateaktiveringen kan gjennomføres på: Den første er å benytte ultralyd mens reaksjonen er i gang, den andre er å behandle metallet før det blir brukt i en reaksjon og den tredje er å generere metaller i en annerledes og mer reaktiv form.<sup>[52]</sup>

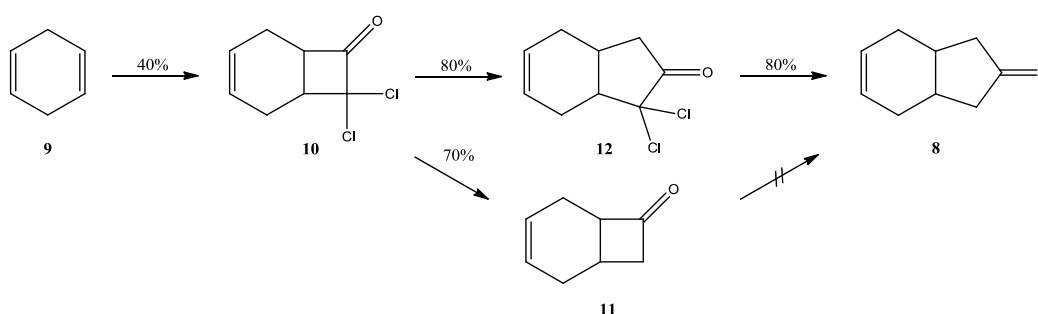
Et relevant eksempel på aktivering mens reaksjonen pågår vil være generering av ketener fra  $\alpha$ -halokarboksylderivater med sink. Reaksjonen krever aktivering av metallet, noe som kan bli gjennomført ved bruk av kobber og  $\text{POCl}_3$ <sup>[53]</sup> eller oppvarming i nitrogenatmosfære<sup>[55]</sup>, men mye arbeid og tid kan bli spart ved å bruke ultralyd dersom man har utstyret tilgjengelig.<sup>[54]</sup>

## 2 Resultater og diskusjon

### 2.1 Resultater

Arbeidet er delt inn i to deler der den ene delen er syntesen av keton **8** gitt i skjema 16 i avsnitt 2.1.1 og den andre delen er syntesen mot mucosin og dictyosphaerin gitt i skjema 17 i avsnitt 2.1.2.

#### 2.1.1 Syntese mot (1R\*, 6S\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (5)



Skjema 16: En oversikt over resultatene oppnådd under syntesen av keton **8**.

Syntesen av **10** fra **9** ble gjennomført 17 ganger med to forskjellige metoder og to forskjellige løsningsmidler. Den første metoden, angitt i avsnitt 3.1, var en ketenreaksjon mellom **9** og trikloracetyl klorid. Sinkpulver ble brukt for å danne det reaktive ketenet og ultralyd ble benyttet for å aktivere sinken. Metoden ble gjennomført ni ganger med dietyleter som løsningsmiddel og tre ganger med tetrahydrofuran (THF). Beste utbytte for metoden var 40% med THF som løsningsmiddel og 30% med dietyleter som løsningsmiddel. Den andre metoden, angitt i avsnitt 3.2, aktiverte sinken med oppvarming i nitrogenatmosfære og benyttet refluksing i stedet for ultralyd under reaksjonen. Metoden ble gjennomført seks ganger med et beste utbytte på 42%. Det ble observert tegn til bisadduktdannelse, men biproduktet var uproblematisk å fjerne siden det krystalliserte som hvite krystaller og kunne enkelt filtreres vekk. For å isolere **10** ble det forsøkt å destillere produktet i begge metodene, men separasjon ble ikke oppnådd. Separasjon ble oppnådd med «flashkromatografi» på silikagelkolonne med heksan som mobilfase.



Syntesen av **11** fra **10** ble gjennomført ved å røre **10** løst i en suspensjon av sinkpulver i eddiksyre ved 70°C over 20 timer. Metoden, angitt i avsnitt 3.3, ble gjennomført to ganger med et beste utbytte for reaksjonen på 70%. Det ble observert små mengder av ureagert **10** i produktet og lengre reaksjonstid kunne kanskje være ønskelig.

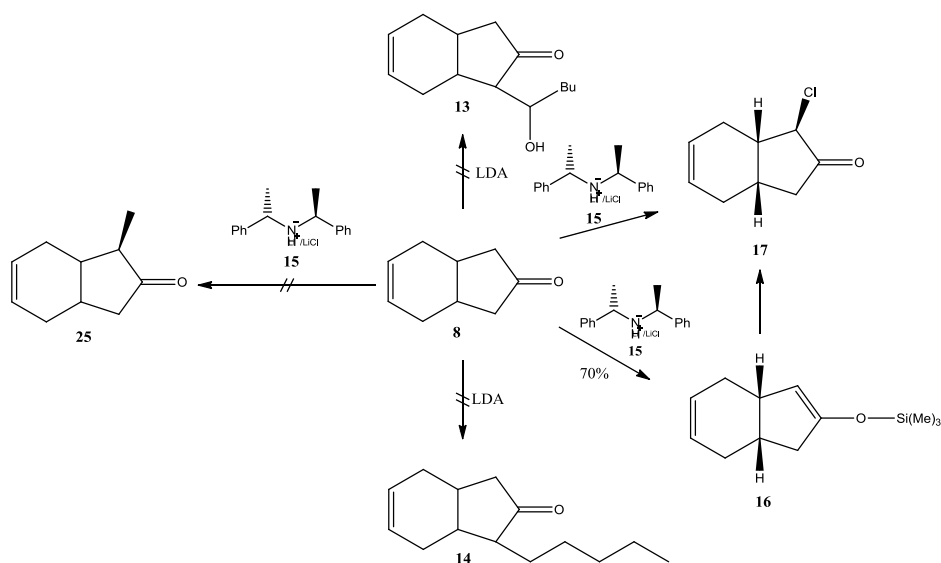
Syntesen av **8** fra **11** ble forsøkt ved å tilsette diazometan dråpevis til en løsning av **11** i dietyleter ved 0°C. Metoden, angitt i avsnitt 3.4, ble forsøkt 1 gang og gav ureagert **11** som produkt. Ønsket molekyl ble ikke oppnådd.

Syntesen av **12** fra **10** ble gjennomført ved å tilsette diazometan dråpevis til en løsning av **10** i dietyleter ved 0°C. Metoden, angitt i avsnitt 3.6, ble gjennomført ti ganger med et beste utbytte på omtrent 80%. Utbytte ble bare regnet ut for fem av nevnte reaksjoner fordi det ble oppdaget at urensset produkt kunne brukes i neste trinn uten tap av utbytte. Det var problematisk å separere **12** fra ureagerte rester av **10** med «flashkromatografi» på silikagelkolonne og utbyttet er trolig lavere enn oppgitt over.

Syntesen av **8** fra **12** ble gjennomført ved å røre **12** løst i en suspensjon av sinkpulver i eddiksyre ved 70°C over 18 timer. Metoden, angitt i avsnitt 3.5, ble gjennomført åtte ganger med et beste utbytte på 71%. Til forskjell fra **12** ble det klart å isolere **8** fra alle urenheter med «flashkromatografi» på silikagelkolonne. Det sikreste tallet for utbyttet i syntesen fås dermed ved å regne ut utbytte over to trinn fra **10** til **8**. Dersom urensset produkt fra syntesen av **12** ble brukt som reagens ble det oppnådd 60% utbytte fra **10** til **8**.

Totalutbyttet i syntesen av **8** fra **9** er 26% over tre trinn.

## 2.1.2 Syntese mot mucosin og dictyosphaerin



Skjema 17: En oversikt over resultatene oppnådd under forsøket på å alkylere keton **8**.

Syntesen av **13** fra **8** ble forsøkt ved å bruke LDA ved  $-78^{\circ}\text{C}$  til å danne en blanding av litiumenolater til **8** og så reagere dette med pentanal. Metoden, angitt i avsnitt 3.8, ble forsøkt to ganger der andre forsøk hadde dobbelt så lang reaksjonstid som første. Ønsket molekyl ble ikke oppnådd.

Syntesen av **14** fra **8** ble forsøkt ved å bruke LDA ved  $-78^{\circ}\text{C}$  til å danne en blanding av litiumenolater til **8** og så reagere dette med 1-jodpentan. Metoden, angitt i avsnitt 3.9, ble forsøkt to ganger der andre forsøk hadde dobbelt så lang reaksjonstid som første. Ønsket molekyl ble ikke oppnådd.

Syntesen av **25** fra **8** ble forsøkt ved å bruke base **15** ved  $-78^{\circ}\text{C}$  til å danne ett spesifikt litiumenolat til **8** og så reagere dette med jodmetan ved  $-100^{\circ}\text{C}$ . Metoden, angitt i avsnitt 3.12, ble forsøkt tre ganger der andre og tredje forsøk var på 50% høyere skala og alkyleringen ble forsøkt ved  $-78^{\circ}\text{C}$  og romtemperatur. Ønsket molekyl ble ikke oppnådd.

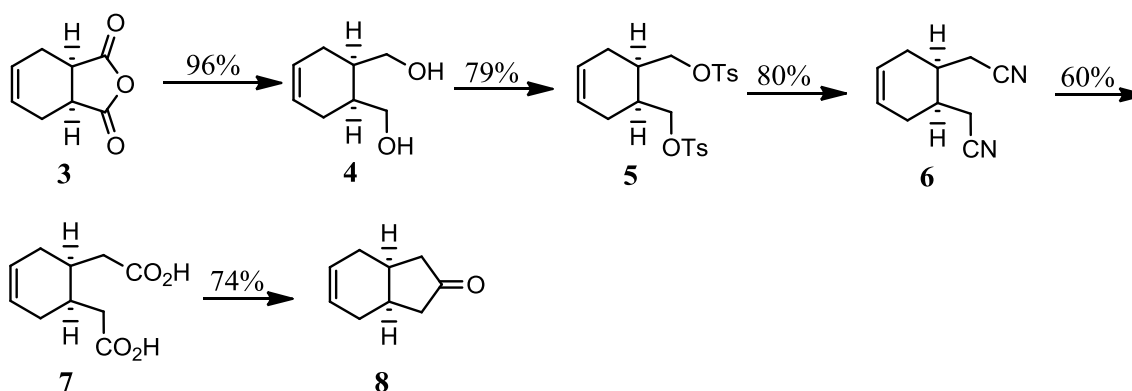
Syntesen av **16** fra **8** ble gjennomført ved å bruke base **15** ved  $-78^{\circ}\text{C}$  til å danne ett spesifikt litiumenolat til **8** og så reagere dette med trimetylklorosilan ved  $-100^{\circ}\text{C}$ . Metoden, angitt i avsnitt 3.10, ble gjennomført fire ganger. Det var problemer med å separere **16** fra base **15** og det ble ikke oppnådd separasjon på silikagelkolonne med mobilfaser bestående av 5 og 10% etylacetat i heksan. Det ble sett tegn til hydrolysering av produktet og tilbakedannelse av startmateriale på kolonnen, noe som er i overensstemmelse med

litteraturen.<sup>[32]</sup> Til tross for problemer med opprensing kunne utbyttet beregnes ettersom basen og produktet kunne isoleres sammen. Beste utbytte ble beregnet til å være 70% ved å måle integralene i <sup>1</sup>HNMR.

Syntesen av **17** fra **8** ble gjennomført ved å bruke base **15** ved -78°C til å danne ett spesifikt litiumenolat til **8** og så reagere dette med NCS ved -100°C. Metoden, angitt i avsnitt 3.11, ble gjennomført fire ganger. De samme separasjonsproblemene som ble observert i syntesen av **16** gjorde seg gjeldende her. Problemer med NMR-apparaturen gjorde det vanskelig å beregne utbytte.

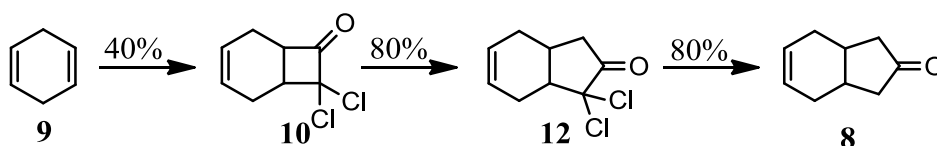
## 2.2 Diskusjon og videre arbeid

Et av målene til denne oppgaven var å finne en metode som kunne syntetisere keton **8** på en mer effektiv måte enn metoden til Mundy og Theodore<sup>[26]</sup> som tidligere hadde blitt brukt i denne gruppen.<sup>[28][29]</sup>



Skjema 18: En oversikt over syntesen som tidligere har blitt brukt for å oppnå keton **8**.

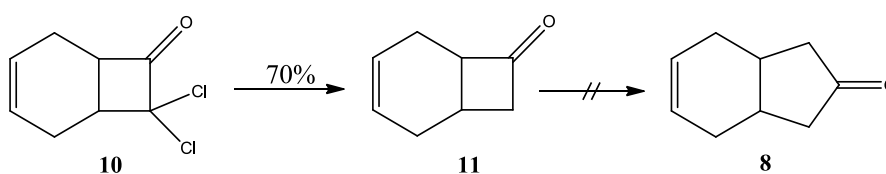
Jegstad<sup>[29]</sup> oppnådde 27% utbytte over fem trinn med en reaksjonstid på 174,5 timer. Til sammenligning gir den nye metoden 26% utbytte over tre trinn med en reaksjonstid på 36 timer.



Skjema 19: En oversikt over syntesen som ble undersøkt i denne masteroppgaven.

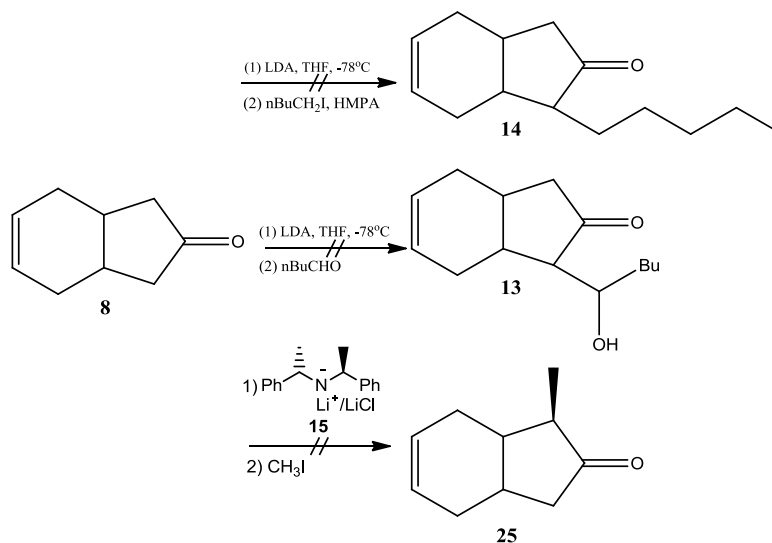
Når det er snakk om absolutt mengde i gram, er bildet litt annerledes. Den tidligere syntesen oppnådde 6,6g over 174timer, mens den nye oppnådde 0,9g under 36 timer. Det er ringekspansjonsreaksjonen som er begrensende faktor, hvor små massemengder er ønskelig for minske farene ved bruken av diazometan.<sup>[56]</sup> Dersom tilsvarende mengder av keton **8** skal produseres kreves det 71timer reaksjonstid, som fortsatt er en betydelig forbedring fra tidligere. En annen fordel er at den nye metoden har betydelig bedre karbonøkonomi.

Det var mulig å oppnå keton **10** ved hjelp av refluks som nevnt i avsnitt 2.1.1, men siden utbyttene ikke var bedre enn dem oppnådd under bruken av ultralydbad var dette en mindre effektiv metode å bruke. Når det gjelder den alternative metoden for dannelsen av keton **8** fra **10** ved å stokke om rekkefølgen til dekloreringsreaksjonen og ringekspansjonen så fungerte denne dårligere, noe som var forventet i fra hva som er kjent fra tidligere reaksjoner på lignende systemer.<sup>[27]</sup>



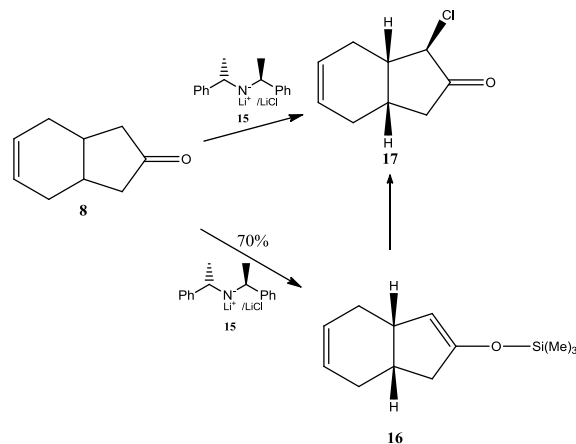
*Skjema 20: En oversikt over en alternativ rekkefølge på reaksjonene for å nå keton **8**.*

Interessant nok, og uheldigvis, viste det seg å være vanskelig å alkylere  $\alpha$ -posisjonen til karbonylgruppen på keton **8** direkte og intet produkt ble oppnådd i noen av forsøkene, til tross for at reaksjonene har vært rapportert tidligere.<sup>[28]</sup> Nøyaktig hva dette skyldes er usikkert, men det er klart at reagensenes kvalitet ikke var problemet. n-BuLi ble sjekket ved å hydrolysere den i vann for deretter å titrere den mot HCl og det viste seg at molariteten var den samme som produsenten hevdet. Reaksjonen ble testet ved å prøve å få pentanal til å selvkondensere ved tilsvarende betingelser som gitt i avsnitt 3.8 og det viste seg at selvkondensasjonsproduktet ble dannet.



Skjema 21: En oversikt over alkyleringsreaksjonene som ble forsøkt gjennomført i denne oppgaven.

Siden direkte alkylering feilet ble arbeidet for å gjøre  $\alpha$ -posisjonen til karbonylgruppen mer reaktiv startet. Det ble forsøkt å bruke metoden til van Bergen og Gais<sup>[32]</sup>, som hadde oppnådd gode resultater på et lignende system, men vi støtet fort på problemer. For å gjøre reaksjonen stereoselektiv ble basen (+)-bis[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydroklorid (**15**) benyttet under dannelse av enolatet til **8**, men det viste seg å være svært vanskelig å separere denne basen fra produktene **16** og **17** med «flashkromatografi» på silikagelkolonne. Det ble forsøkt å felle ut **15** i pentan, men det alene klarte ikke å fjerne tilstrekkelige mengder av den. Videre ble det forsøkt å protonere **15** ved å tilsette sterke syrer, som *p*-toluenesulfonyl syre, for så å prøve å felle den ut i pentan. I begynnelsen virket denne metoden lovende siden den klarte å fjerne tilstrekkelige mengder av **15** slik at **8** kunne separeres fra den på silikagelkolonne, men det viste seg at **17** fortsatt eluerte sammen med den.



Skjema 22: En oversikt over reaksjonene på veien mot alkyleringen av **8** som ble gjennomført.

Til tross for separasjonsproblemene har det vært mulig å se tegn til at reaksjonene har vært vellykkede på både  $^1\text{H}$  og  $^{13}\text{C}$  NMR.  $^1\text{H}$ -Spekteret til blandingen av **15** og hva som blir antatt å være **16** har et signal ved  $\delta$  4,62 med et integral på ett proton, noe som stemmer godt siden vi forventer at en dobbeltbinding med ett proton skal dannes. På  $^{13}\text{C}$ -spekteret kan man se en mengde signaler, langt flere enn vi skulle forvente fra en blanding av **8** og **15**. Keton **8** er symmetrisk og vil bare gi fem unike signaler. Forbindelsen som blir antatt for å være **16** har langt flere og det er tydelig at den ikke er **8**. I  $^1\text{H}$ -spekteret av hva som blir antatt for å være **17** dukker det opp et signal ved  $\delta$  3,9 med et integral på ett proton som antageligvis er protonet som sitter på samme karbonatom som kloratomet. I  $^{13}\text{C}$ -spekteret kan vi se den samme desymmetreringen som ble observert i syntesen av **16** noe som tyder på **8** har blitt omdannet til noe annet.

Selv om produktene har blitt oppnådd er metoden likevel lite nyttig dersom de ikke kan bli isolert i ren form. Arbeidet videre vil fokusere på å utvikle metoder for å isolere **17** fra **15**. Det kunne være nyttig å undersøke om andre løsningsmidler enn pentan kan føre til en bedre utfelling av basen. Når **17** har blitt oppnådd i ren form kan forsøket på å alkylere **8** via metoden til van Bergen og Gais<sup>[32]</sup> fortsette. Første trinn vil være å reagere klorketon **17** med *p*-toluenesulfonyl hydrazid og syntetisere tosylhydrazonet av **17**. Angående forbedringer av syntesen opp til keton **8** kan det være nyttig å se nærmere på ketenreaksjonen i første trinn siden utbyttet opp til 60% har vært rapportert i litteraturen.<sup>[58]</sup>

### 2.3 Konklusjon

Prosjektet har kommet fram til en metode for å syntetisere bisyklisk keton **8** som er mer effektiv med tanke på reaksjonstid, reaksjonstrinn, karbonøkonomi og utbytte enn metoden til Mundy og Theodore.<sup>[26]</sup> Alkylering av keton **8** har vist seg å være vanskelig å gjennomføre og det ble ikke klart å reprodusere tidligere rapporterte resultater.<sup>[28]</sup>

Forsøket med å klorere stereoselektivt har vært delvis vellykket i den forstand at kloreringen har vært vellykket, men det har vært problemer med å separere produktet fra den kirale basen. Mangelen på rent produkt har gjort det vanskelig å bestemme EE for reaksjonen, men NMR-spekteret viser ingen tegn til at to diasteromerer skal være tilstede. Gruppen arbeider videre med denne strategien, men det er klart at separasjonsproblemene må løses dersom dette skal kunne være en god metode for å syntetisere mucosin eller dictyosphaerin.

### 3 Eksperimentelt

Reaksjoner som ble fulgt med tynn-sjikt kromatografi (TLC) benyttet plater av typen «TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>» produsert av Merk. Dimensjonene til platene var 5 x 6cm og mobilfasen brukt var en blanding av heksan og etylacetat. Til deteksjon ble det brukt en blanding av kaliumpermanganat, natriumhydroksid og kaliumkarbonat som gav gule flekker i kontakt med ønsket forbindelse.

Rensing ble utført med kolonnekromatografi av typen «Gravity column short (24/40)» på ett gram og under, for stoffmengder over ett gram ble en adskillig større kolonne benyttet. Stasjonærfasen benyttet var silika gel av typen «Silica Gel 60 (0,040-0,063mm) for column chromatography (230-240 mesh ASTM)» produsert av Merk.

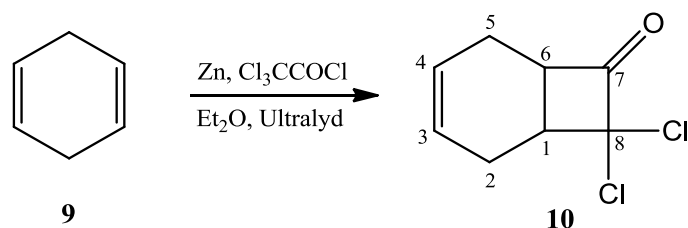
NMR-spekter ble tatt opp med «Bruker Ascend 400». Alle spekter ble tatt opp ved 25°C dersom annet ikke er oppgitt, med 400MHz til <sup>1</sup>H NMR og 100MHz til <sup>13</sup>C NMR. Løsemiddelet var deuturert kloroform (CDCl<sub>3</sub>).

IR-spekter ble tatt opp med «Perkin Elmer, FT-IR system, Spectrum Bx, 50/60 Hz.»

I alle strukturene under «eksperimentelt» har karbonskjelettet blitt nummerert og det vises til disse numrene i forklaringen av NMR-spektrene. C<sub>10</sub> vil referere til karbonet merket 10, mens H<sub>10</sub> refererer til hydrogenene som sitter på dette karbonet.



### 3.1 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (10), metode 1



#### Referanse:

Nurhan, H. K.; Dilem, D.; Ertan, S.; Aslihan, G.; Yunus, K.; Metin, B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1193-1200.

#### Prosedyre:

Til en suspensjon av sinkpulver (25g, 123mmol) i 300ml tørr THF ble det tilsatt 1,4-sykloheksadiene (15g, 187,5mmol) i vannfrie omgivelser i nitrogenatmosfære.

Reaksjonskolben ble senket ned i et ultralydbad og løsningen ble kjølt ned til 15°C før trikloracetylklorid (70g, 375mmol) i 100ml THF ble tilsatt dråpevis over 2 timer. Når alt hadde blitt tilsatt ble kolben holdt i ultralydbadet i 4 timer til ved 15°C.

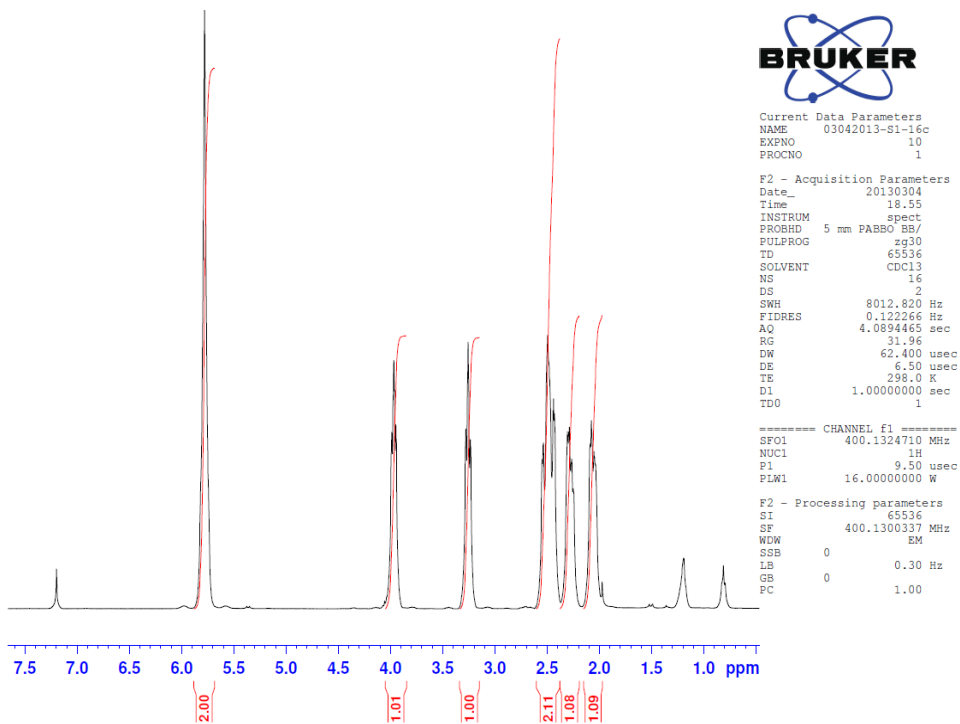
Reaksjonskolben ble fjernet fra ultralydbadet og løsningen fikk lov til å varme seg opp til romtemperatur. Sinken ble filtrert fra og reaksjonsløsningen ble vasket to ganger med vann, to ganger med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning og organisk fase ble deretter tørket med MgSO<sub>4</sub>. Løsemiddelet ble dampet av med rotavapor og gav urensket keton **10** som en svakt gul olje. Oljen ble rensert på silikagelkolonne med heksan som mobilfase og ga rensert keton **10** (14g, 40 %).

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>[58]</sup>

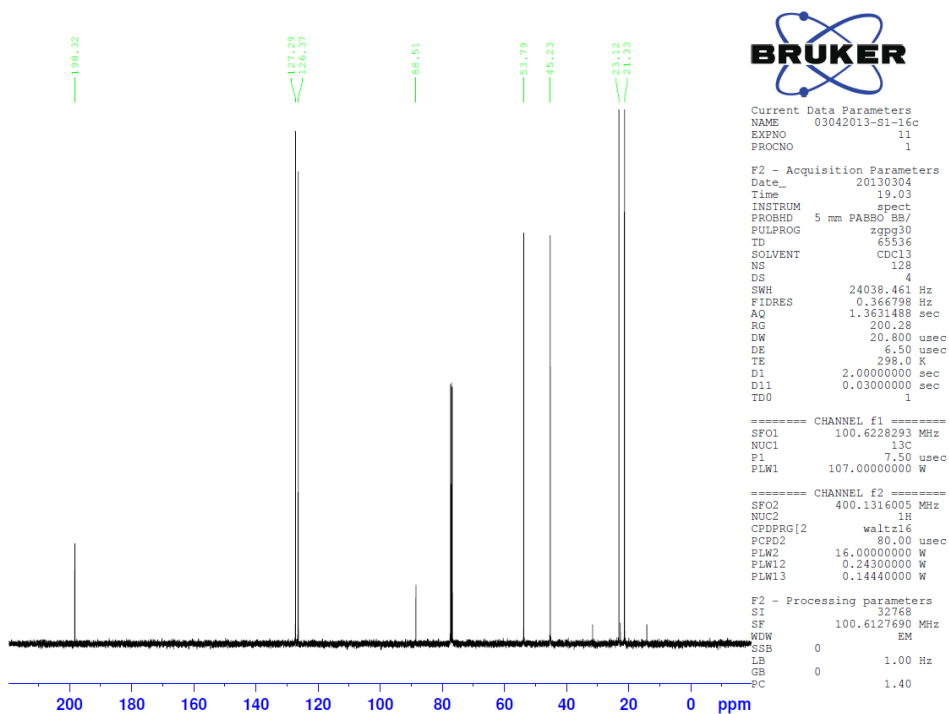
#### Data:

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,8 (s, 2H, H<sub>3</sub> og H<sub>4</sub>), δ 4,0 (ddd, 1H, *J* = 2 Hz, *J* = 7 Hz, *J* = 11 Hz, H<sub>6</sub>), δ 3,3 (ddd, 1H, *J* = 2 Hz, *J* = 8 Hz, *J* = 11 Hz H<sub>1</sub>), δ 2,6-2,1(m, 4H, H<sub>2</sub> og H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 198,3 (C<sub>7</sub>), δ 127,3 (C<sub>4</sub>), δ 126,4 (C<sub>3</sub>), δ 88,5 (C<sub>8</sub>), δ 53,8 (C<sub>1</sub>), δ 45,2 (C<sub>6</sub>), δ 23,1 (C<sub>2</sub>), δ 21,3 (C<sub>5</sub>).

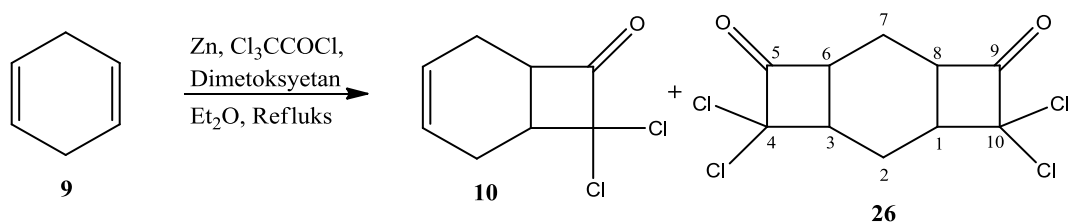


Spekter 1:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 10.



Spekter 2:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 10.

### 3.2 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (10), metode 2



#### Referanse:

Stenstrøm, Y. *Synth. Comm.* **1992**, 22, 2801-2810.

#### Prosedyre:

Sinkpulver (8,1g, 123mmol) ble aktivert ved 150°C i nitrogenatmosfære under kraftig omrøring i 3 timer. Sinkpulveret ble kjølt ned til 40°C før 1,4-sykloheksadiene (5,0g, 62,5mmol) og 1,2-dimetoksyetan (9,3ml, 81,25mmol) i 100ml eter ble tilsatt. Det ble ventet til reaksjonsblandingen begynte å refluksere før trikloracetylklorid (22,7g, 127mmol) ble tilsatt dråpevis via dryppetrakt. Løsningen ble så refluksert i 65timer.

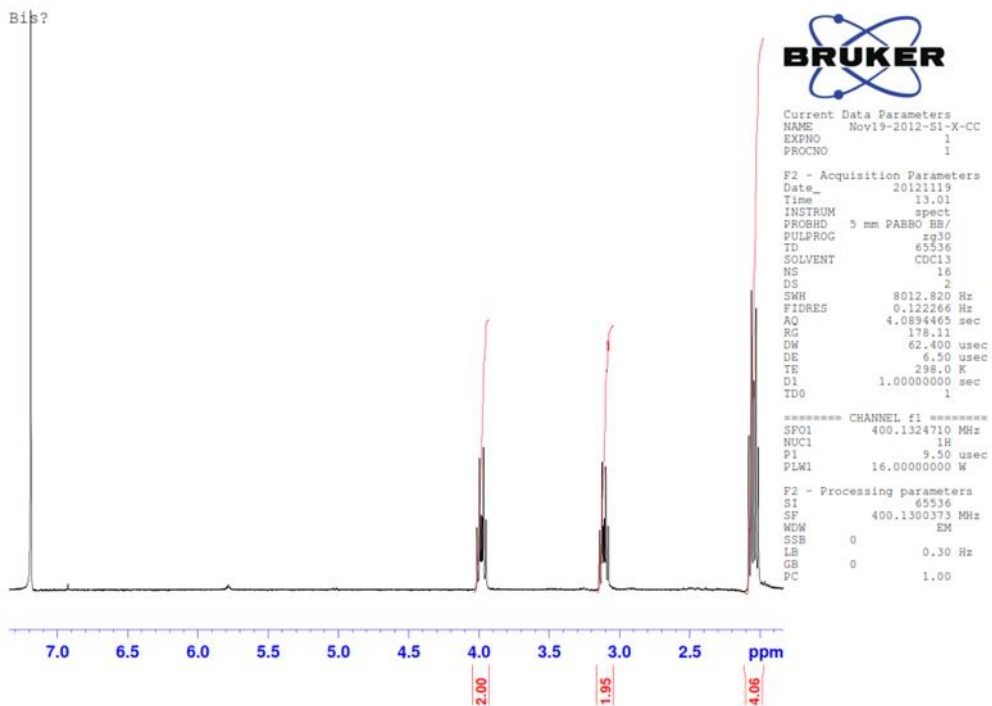
Løsningen ble avkjølt til romtemperatur før sinken ble filtrert fra og organisk fase ble vasket to ganger med vann og to ganger med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning. Organisk fase ble tørket med MgSO<sub>4</sub> og inndampet på rotavapor. Den resterende oljen ble rensert på silikagelkolonne med heksan som mobilfase og ga rent diklorketon (4,6g, 39 %).

#### Data:

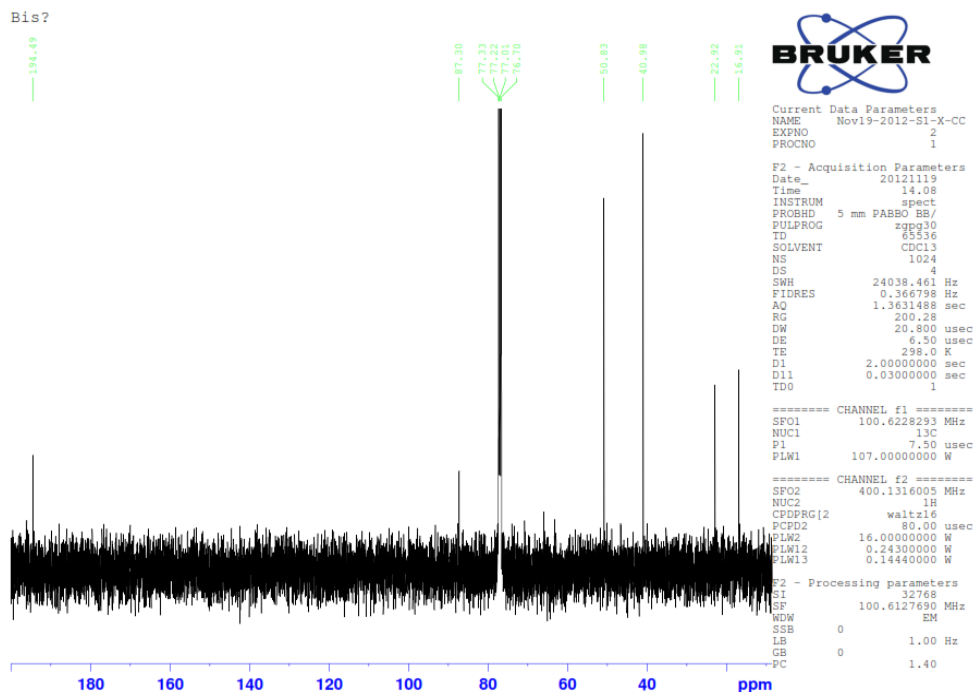
NMR data for produktet er identisk med dem oppgitt i 3.1 NMR data for mulig bisaddukt **20** følger:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,0 (m, 2H, H<sub>1</sub> og H<sub>6</sub>), δ 3,3 (m, 2H, H<sub>3</sub> og H<sub>9</sub>), δ 2,1 (m, 4H, H<sub>2</sub> og H<sub>7</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194,5 (C<sub>5</sub> og C<sub>9</sub>), δ 87,3 (C<sub>4</sub> og C<sub>10</sub>), δ 50,8 (C<sub>6</sub> og C<sub>8</sub>), δ 41,0 (C<sub>3</sub> og C<sub>1</sub>), δ 22,9 (C<sub>7</sub>), δ 16,9 (C<sub>2</sub>).

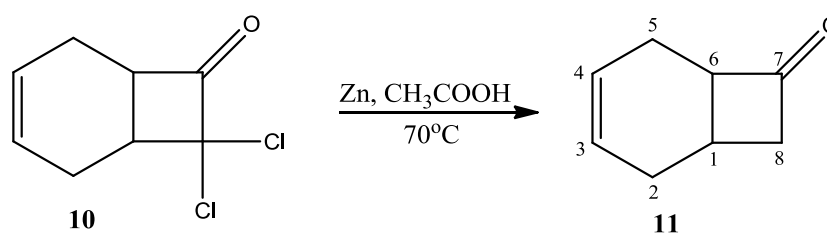


Spekter 3:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 26.



Spekter 4:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 26.

### 3.3 Syntese av bisyκλο[4.2.0]okt-3-en-7-on (11)



#### Referanse:

Nurhan, H. K.; Dilem, D.; Ertan, S.; Aslihan, G.; Yunus, K.; Metin, B. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1193-1200.

#### Prosedyre:

En løsningsav keton **10** (1,0g, 5,26mmol) i 25ml eddiksyre ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av sinkpulver (5,0g, 76,9mmol) i 50ml eddiksyre under kraftig omrøring. Da addisjonen var ferdig ble temperaturen økt til 70°C og holdt slik under kraftig omrøring i 20timer.

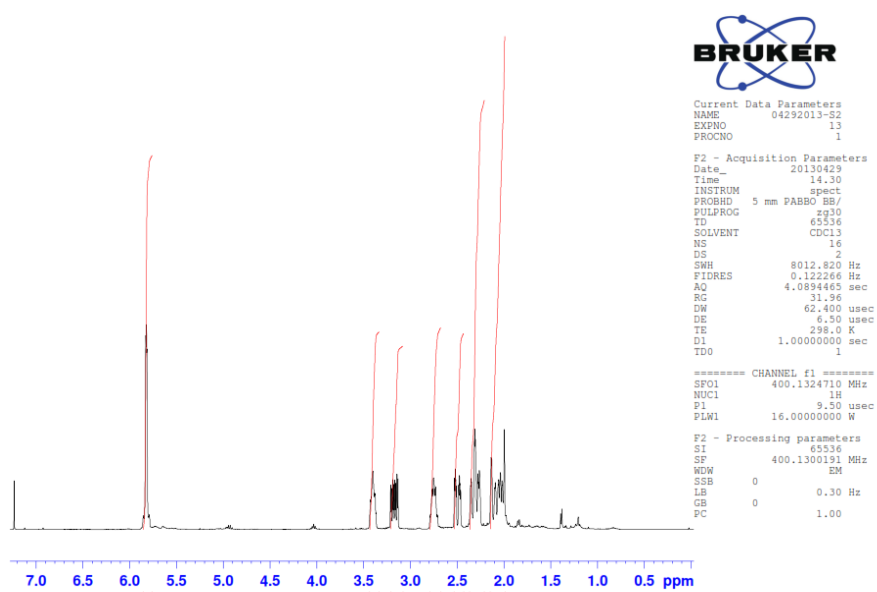
Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og rørt i 1,5 timer før det ble tilsatt vann og etylacetat. Sinken ble filtrert fra og etylacetatlaget ble vasket fire ganger med vann og tre ganger med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning. Organisk fase ble tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsningsmiddelet ble dampet bort og gav keton **11** som en svakt gul olje (0,45g, 71 %).

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>[58]</sup>

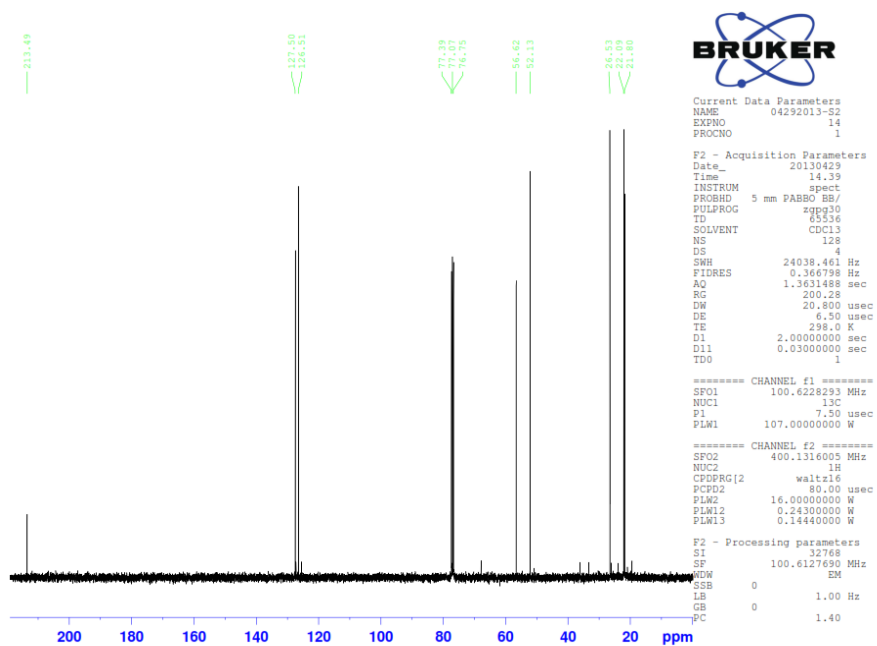
#### Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,8 (m, 2H, H<sub>3</sub> og H<sub>4</sub>), δ 3,4 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), δ 3,2 (ddd, 1H, *J* = 4 Hz, *J* = 9 Hz, *J* = 18 Hz, H<sub>6</sub>), δ 2,8 (m, 1H, H<sub>8b</sub>), δ 2,5 (m, 1H, H<sub>1</sub>), δ 2,3 (m, 2H, H<sub>5</sub>), δ 2,1 (m, 2H, H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 213,5 (C<sub>7</sub>), δ 127,5 (C<sub>4</sub>), δ 126,5 (C<sub>3</sub>), δ 56,6 (C<sub>6</sub>), δ 52,1 (C<sub>8</sub>), δ 26,5 (C<sub>1</sub>), δ 22,1 (C<sub>2</sub>), δ 21,8 (C<sub>5</sub>).

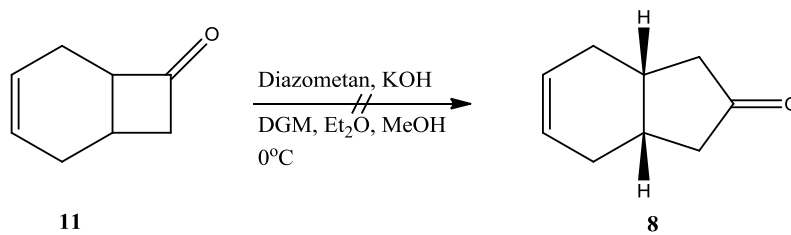


Spekter 5:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse II.



Spekter 6:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse II.

### 3.4 Forsøk på syntese av (1*R*\*, 6*S*\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (8)



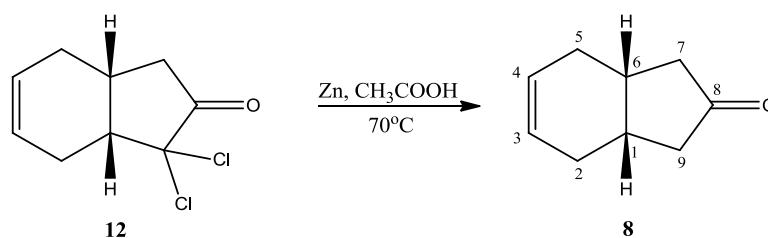
#### Referanse:

Backer, H.J.; Boer, Th. J. *Org. synth.* **1963**, 4, 250.

#### Prosedyre:

Prosedyren er identisk med prosedyren benyttet i 3.6.

### 3.5 Syntese av (1*R*\*, 6*S*\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (8)



#### Referanse:

Nurhan, H. K.; Dilem, D.; Ertan, S.; Aslihan, G.; Yunus, K.; Metin, B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1193-1200.

#### Prosedyre:

Urenset diklorketonløsning (5,0g) fra 2.4 i 25 ml eddiksyre ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av sinkpulver (9,6g, 146 mmol) i 40 ml eddiksyre under kraftig omrøring. Da addisjonen var ferdig ble temperaturen økt til 70°C og holdt slik under kraftig omrøring i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og rørt i 1,5 timer før det ble tilsatt vann og etylacetat. Sinken ble filtrert fra og organisk fase ble vasket fire ganger med vann og tre ganger med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning. Organisk fase ble tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsningsmiddelet ble dampet bort og den resterende oljen ble renset via kromatografi med silikagel som stasjonærfase og 10 % etylacetat i heksan som mobilfase. Fraksjonene ble samlet og avdamping av løsningsmiddelet gav keton **8** (1,8g).

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>[26]</sup>

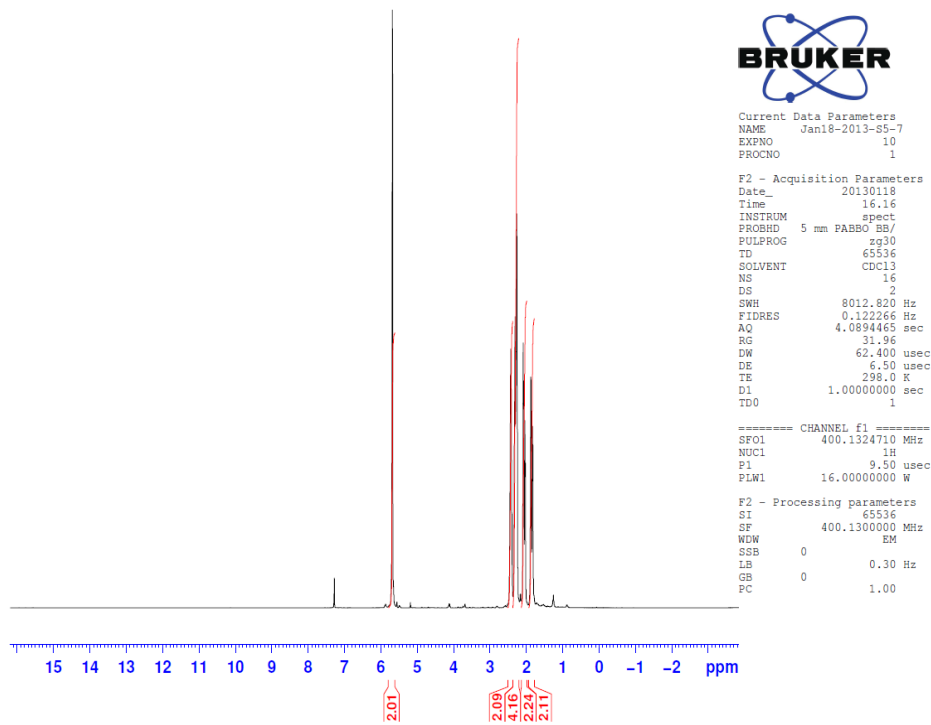
#### Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,65 (s, 2H, H<sub>3</sub> og H<sub>4</sub>), δ 2,43 (s, 2H, H<sub>6</sub> og H<sub>1</sub>), δ 2,3 (d, 4H, *J* = 18 Hz, H<sub>7</sub> og H<sub>9</sub>), δ 2,0 (dd, 2H, *J* = 5,2 Hz, *J* = 18 Hz, H<sub>5</sub>), δ 1,8 (d, 2H, *J* = 18 Hz, H<sub>2</sub>)

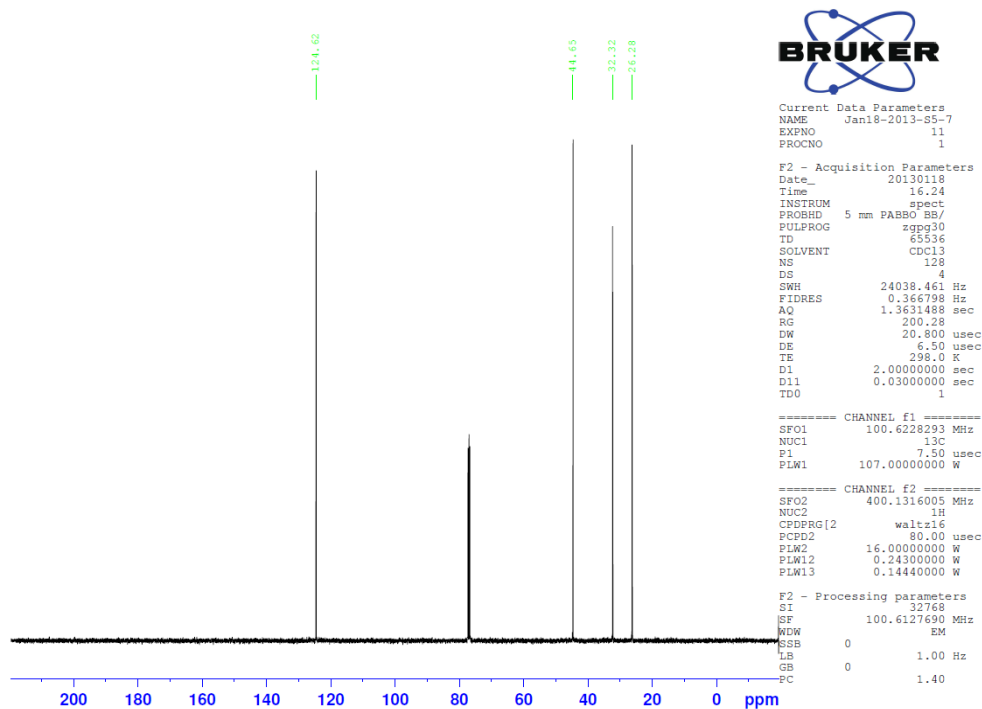
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 124,6 (C<sub>3</sub> og C<sub>4</sub>), δ 44,6 (C<sub>7</sub> og C<sub>9</sub>), δ 32,3 (C<sub>6</sub> og C<sub>1</sub>), δ 26,3 (C<sub>5</sub> og C<sub>2</sub>).

IR: 3024 (alkene C-H), 1747 (keton C=O), 1655 (alkene C=C) cm<sup>-1</sup>

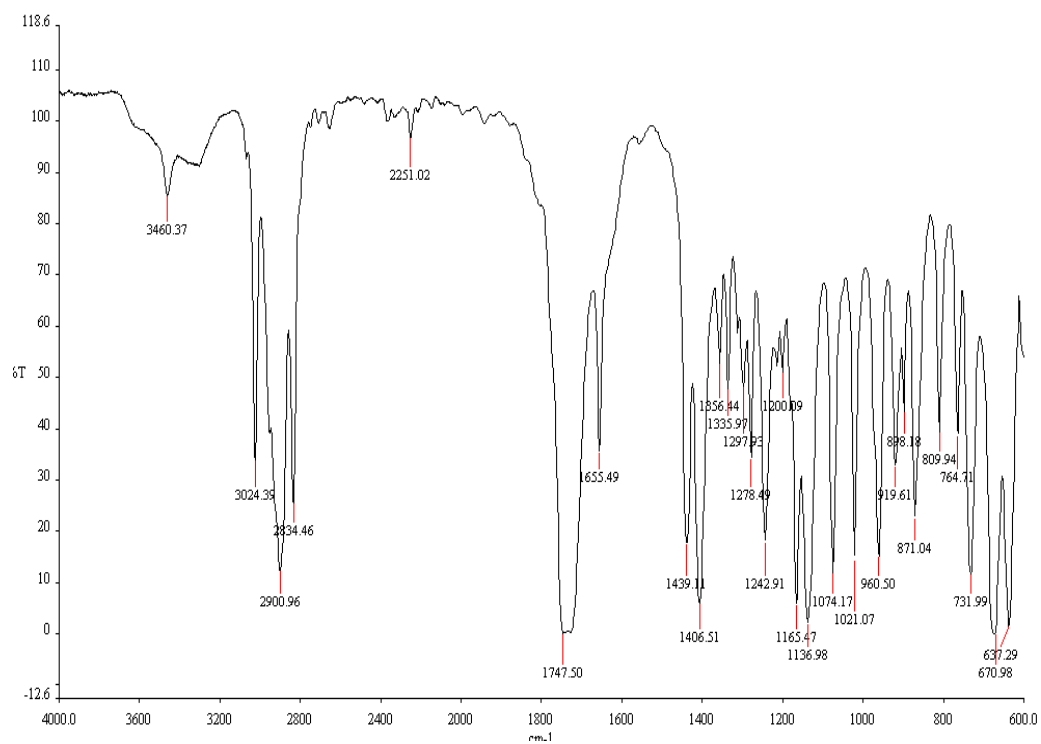




Spekter 7:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 8.

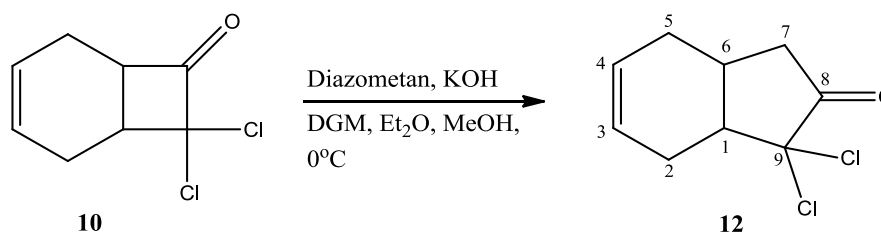


Spekter 8:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 8.



Spekter 9: IR-spekter av forbindelse 8.

### 3.6 Syntese av 9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (12)



#### Referanse:

Backer, H.J.; Boer, Th. J. *Org. synth.* **1963**, 4, 250.

#### Prosedyre:

Kaliumhydroksid (6,6g, 0,12mmol) ble løst i en løsning av metanol (20ml), dietylenmonoetyl eter (50ml) og tørr dietyleter (20ml) under omrøring i nitrogenatmosfære ved 0°C.

Når basen var fullstendig oppløst ble P-tolylsulfonilmetylnitrosamid (20g, 93,4mmol) i 100ml tørr dietyleter tilsatt dråpevis via dryppetrakt. Etter at all nitrosamiden hadde blitt tilsatt ble løsningen rørt i 30min før den ble overført til en destillasjonsoppsats hvor diazometan ble destillert ut.

I mellomtiden ble keton **10** (2,0g, 10,47mmol) tilsatt til en ny kolbe, løst i 100ml eter og kjølt ned til 0°C under nitrogenatmosfære.

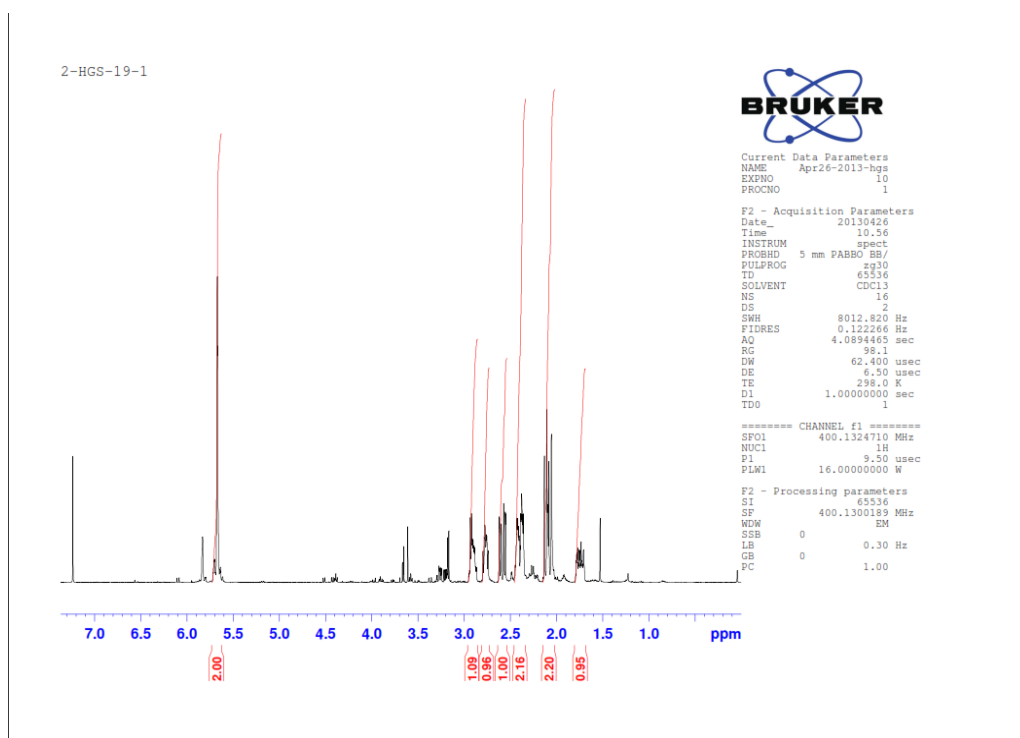
Når diazometan i tørr eter hadde blitt destillert ut i destillasjonsoppsatsen ble den tilsatt dråpevis til kolben med keton **10**. Når alt hadde blitt tilsatt ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time. Metanol (10ml) ble tilsatt og reaksjonen fikk stå under omrøring i 1 time til før løsningen ble varmet opp til romtemperatur.

Organisk fase ble vasket to ganger med vann og to ganger med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning før eterlaget ble tørket med magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble dampet bort og den resterende oljen (2,04g) ble rensset på silikagelkolonne med 10 % etylacetat/ 90 % heksan som mobilfase. Produktet var keton **12**, en svakt gul væske (1,8g, 81%).

**Data:**

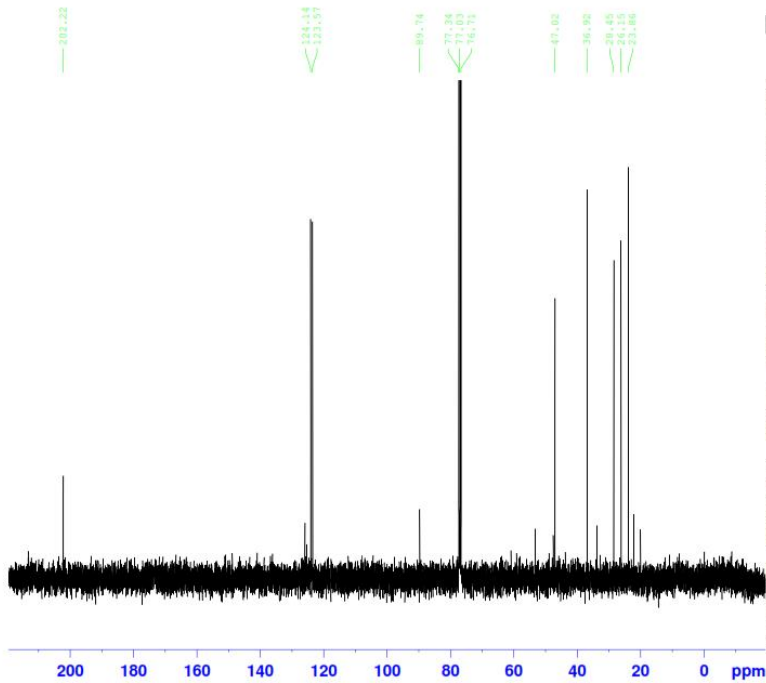
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,7 (m, 2H,  $\text{H}_3$  og  $\text{H}_4$ ),  $\delta$  2,9 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ),  $\delta$  2,8 (m, 1H,  $\text{H}_{7a}$ ),  $\delta$  2,6 (ddd, 1H,  $J = 1$ ,  $J = 8$  Hz,  $J = 19$  Hz,  $\text{H}_6$ ),  $\delta$  2,4 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ),  $\delta$  2,1 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1,8 (m, 1H,  $\text{H}_{7b}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202,2 ( $\text{C}_8$ ),  $\delta$  124,1 ( $\text{C}_3$ ),  $\delta$  123,5 ( $\text{C}_4$ ),  $\delta$  89,7 ( $\text{C}_9$ ),  $\delta$  47,0 ( $\text{C}_1$ ),  $\delta$  36,9 ( $\text{C}_6$ ),  $\delta$  28,5 ( $\text{C}_7$ ),  $\delta$  26,2 ( $\text{C}_5$ ),  $\delta$  23,9 ( $\text{C}_2$ )



Spekter 10:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 12.

2-HGS-19-1



```
Current Data Parameters
NAME Apr26-2013-hgs
EXPNO 20
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130426
Time 11.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DM 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDD 1

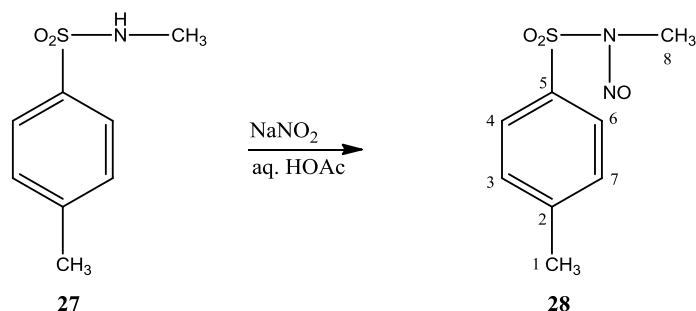
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6228293 MHz
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PLW1 107.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.24300000 W
PLW13 0.14440000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Spekter 11:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 12.

### 3.7 Syntese av *p*-Tolylsulfonylmetylnitrosamid (28)



#### Referanse:

Backer, H. J.; de Boer, Th. J. *Org. Synth.* **1954**, 34, 96.

#### Prosedyre:

Til en løsning av *p*-tolylsulfonylmetylamid (20,0g, 108 mmol) i 150ml eddiksyre ble natriumnitritt (7,40g, 108 mmol) i 15ml vann tilsatt dråpevis under omrøring ved 5°C i nitrogenatmosfære. Etter at alt var tilsatt ble løsningen rørt i 40min ved samme temperatur og produktet skilte seg fra løsningsmiddelet som gule krystaller i denne tidsperioden.

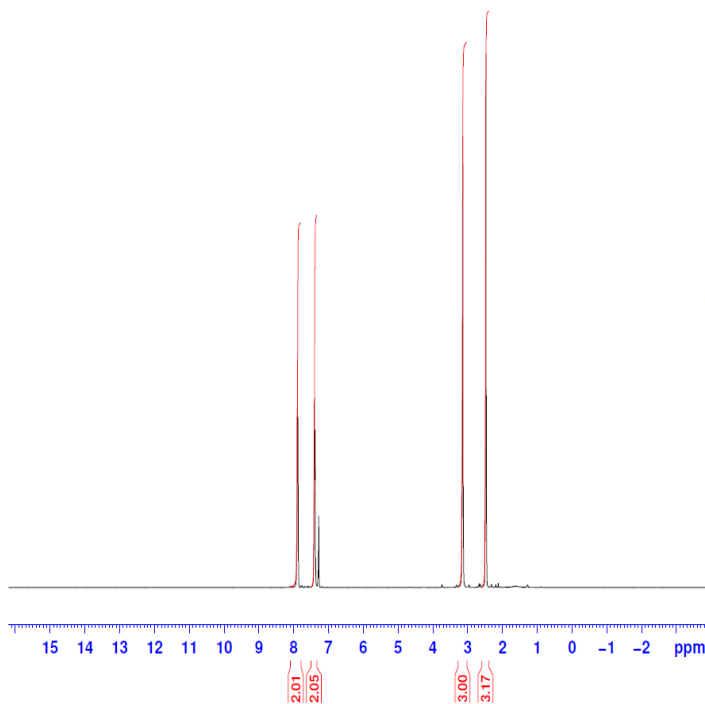
Løsningen ble varmet opp til romtemperatur og 200ml vann ble tilsatt. De gule krystallene ble filtrert fra løsningsmiddelet via vakuumfiltrering og vasket med flere liter vann for å fjerne rester av eddiksyre. Krystallene ble samlet i et kar og plassert i en eksikator over helgen. Endelig produkt var forbindelse **28**, gule krystaller (20,7g, 89 %).

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>[56]</sup>

#### Data:

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 2H, *J* = 7.92 Hz, H<sub>4</sub> og H<sub>6</sub>), δ 7,35 (d, 2H, *J* = 7,76 Hz, H<sub>3</sub> og H<sub>7</sub>), δ 3,1 (s, 3H, H<sub>8</sub>), δ 2,4 (s, 3H, H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ146,1 (C<sub>5</sub>), δ134,3 (C<sub>2</sub>), δ130,1 (C<sub>3</sub> og C<sub>7</sub>), δ128,0 (C<sub>4</sub> og C<sub>6</sub>), δ28,9 (C<sub>8</sub>), δ21,7 (C<sub>1</sub>).



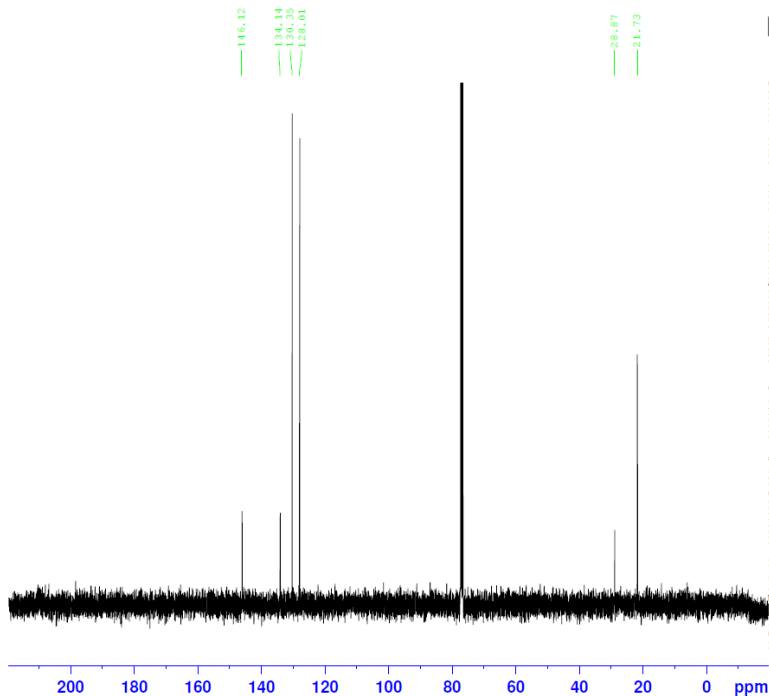
Current Data Parameters  
 NAME Jan22-2013-S6-Master  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130122  
 Time 13.26  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 8012.820 Hz  
 FIDRES 0.122266 Hz  
 AQ 4.0894465 sec  
 RG 112.35  
 DW 62.400 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SF01 400.1324710 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 9.50 usec  
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Spekter 12:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 28.



Current Data Parameters  
 NAME Jan22-2013-S6-Master  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130122  
 Time 13.34  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 4  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.366798 Hz  
 AQ 1.3631488 sec  
 RG 200.28  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 1

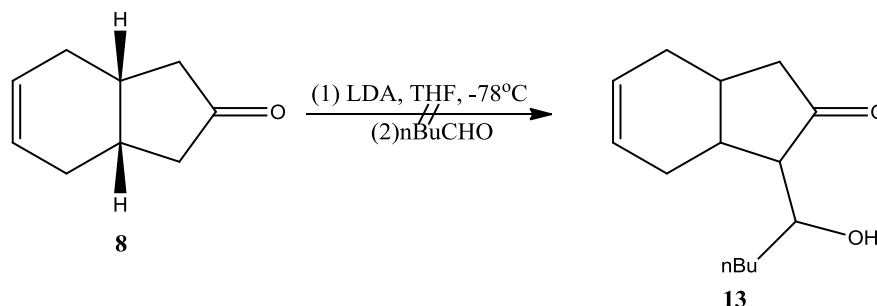
===== CHANNEL f1 =====  
 SF01 100.6228293 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 7.50 usec  
 PLW1 107.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SF02 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 16.00000000 W  
 PLW12 0.24300000 W  
 PLW13 0.14440000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127690 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Spekter 13:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 28.

### 3.8 Forsøk på syntese av 1-(1-hydroksypentyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2(3H)-on (13)



#### Referanse:

Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 98, 3724-3378.

#### Prosedyre:

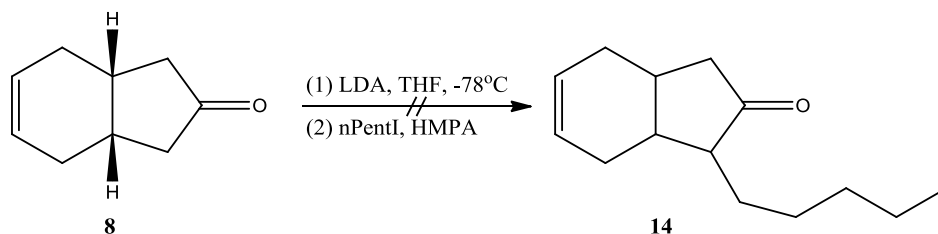
Diisopropylamin (0,1ml, 0,9mmol) ble løst i 20ml THF under omrøring i nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til 0°C før n-Buli i heksan (1,6M, 0,5ml, 0,8mmol) ble tilsatt dråpevis via sprøyte gjennom et gummiseptum. Da alt hadde blitt tilsatt ble løsningen rørt i 30min før den ble kjølt ned til -78°C ved hjelp av et «vannbad» med tørris i aceton. Keton **8** (0,1g, 0,711mmol) løst i 5ml THF ble så tilsatt dråpevis via sprøyte og løsningen ble rørt i 45 min etter tilsetningen.

Videre ble pentanal (0,1ml, 0,7mmol) tilsatt dråpevis via sprøyte og reaksjonen ble satt til røring i 60min. Løsningen ble varmet opp til romtemperatur og så ekstrahert 4 ganger med 100ml dietyleter. Eterfasen ble vasket en gang med  $\text{HCO}_3^-$ , en gang med en mettet NaCl-løsning, tørket med  $\text{MgSO}_4$  og løsningsmiddelet ble så dampet bort under vakuum.

$^{13}\text{C}$ -NMR viste at produktet var primært startmateriale, det var intet tegn til reaksjon.



### 3.9 Forsøk på syntese av 1-pentyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2 (3H)-on (14)



#### Referanse:

Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 98, 3724-3378.

#### Prosedyre:

Diisopropylamin (0,12ml, 0,887mmol) ble løst i 2,67ml THF under omrøring i nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til 0°C, tilsatt n-BuLi i heksan (1,6M, 0,51ml, 0,807mmol) dråpevis via sprøyte gjennom gummiseptum og deretter rørt i 30min.

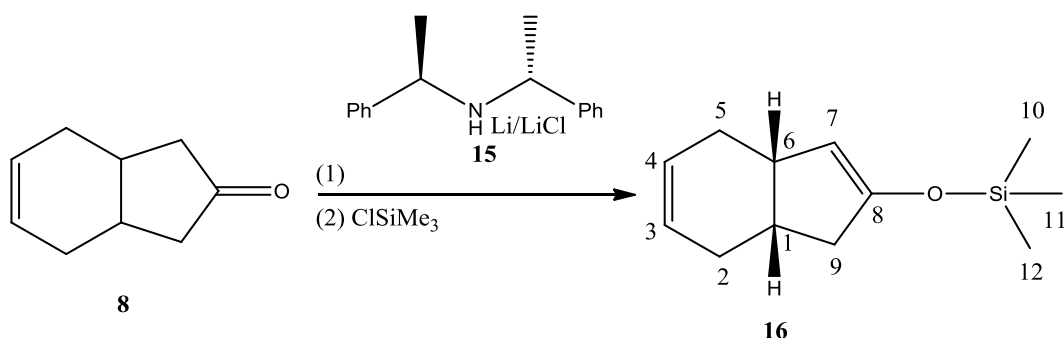
Ved hjelp av tørris i aceton ble løsningen avkjølt til -78°C før keton **8** (0,1g, 0,711mmol) i 0,67ml THF ble tilsatt dråpevis via sprøyte. Da alt var blitt tilsatt ble løsningen rørt i 45min før HMPA (0,14ml, 0,807) ble tilsatt dråpevis. Iodpentan (0,19ml, 0,29mmol) ble tilsatt dråpevis og løsningen ble rørt i 60min. Reaksjonen ble forsiktig kvelt ved å tilsette 3,3ml ammoniumsulfat dråpevis.

Løsningen ble så ekstrahert 4 ganger med 40ml dietyleter, og organisk fase ble vasket to ganger med mettet HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-løsning og to ganger med mettet NaCl-løsning.

Løsningsmiddelet ble dampet av på rotavapor og ga en gul olje.

Analyse på <sup>13</sup>C-NMR viste at produktet bestod hovedsakelig av 1-jodpentan og utgangsmateriale. Ingen reaksjon ble observert.

### 3.10 Syntese av trimetyl(((3a*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-2-yl)oksy)silan (16)



#### Referanse:

Bergen, M. V.; Gais, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321-4328

#### Prosedyre:

n-BuLi i heksan (1,6M, 1,45ml, 2,32mmol) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av Bis[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydroklorid (0,91g, 3,48mmol) i 15ml THF under omrøring i nitrogenatmosfære ved  $-78^\circ\text{C}$ . Etter tilsetning ble løsningen rørt i 10min før kjølebadet ble fjernet og løsningen fikk returnere til romtemperatur. Når løsningen nådde romtemperatur var den klar og svakt gul.

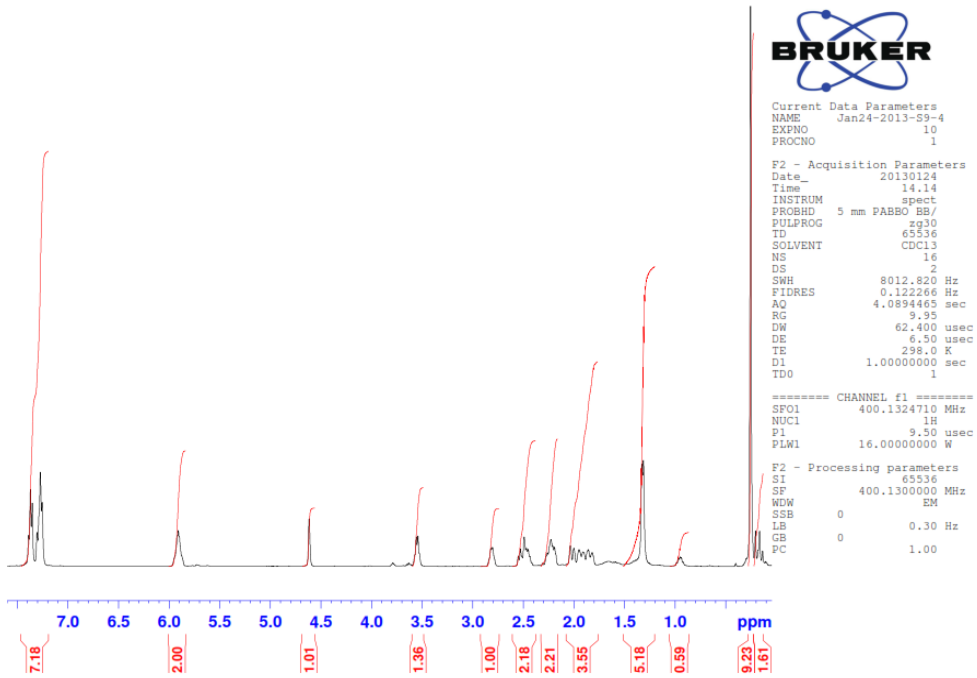
Videre ble løsningen avkjølt til  $-100^\circ\text{C}$  og deretter tilsatt keton **8** (0,3g, 2,20mmol) i 6ml tetrahydrofuran dråpevis via sprøyte gjennom gummiseptum. Når tilsetningen var ferdig ble løsningen rørt i 60min før trimetylklorsilan (0,48g, 4,41mmol) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble rørt i 40min og deretter tilsatt 0,3ml  $\text{HCO}_3^-$  og så varmet opp til romtemperatur.

Løsningen ble tørket med  $\text{MgSO}_4$  og løsningsmiddelet ble så dampet bort under vakuum. Løsningen ble så fortynnet med 10ml pentan, noe som fikk noe av base **15** til å felle ut. Etter nok en filtrering ble løsningsmiddelet dampet av på rotavapor og den resterende oljen ble testet på NMR.

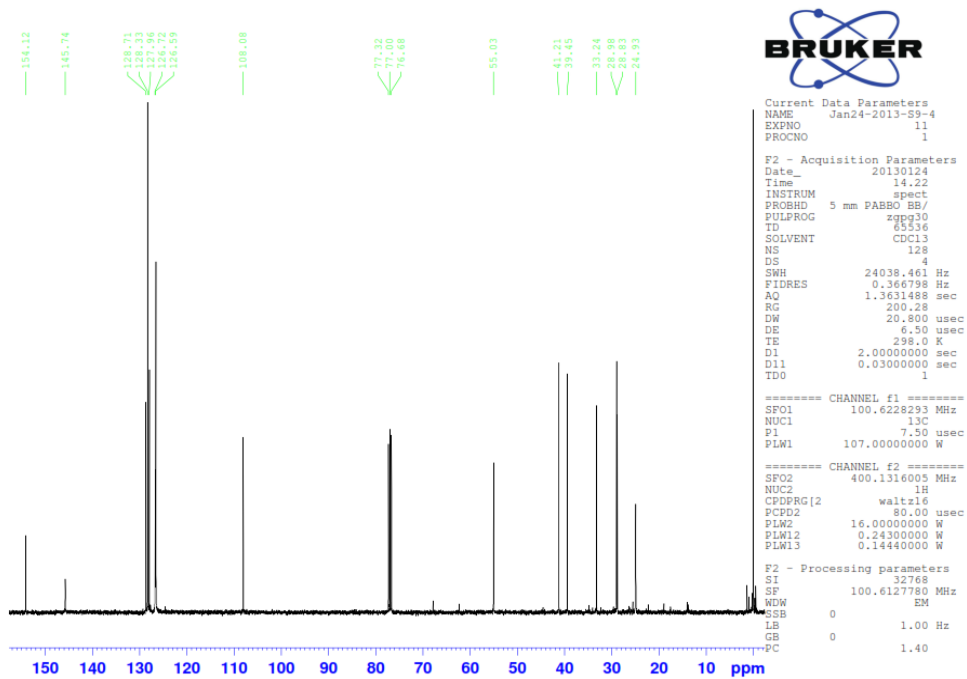
#### Data:

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,91(s, 2H,  $\text{H}_3$  og  $\text{H}_4$ ),  $\delta$  4,62 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ),  $\delta$  2,8 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ),  $\delta$  2,5 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ),  $\delta$  2,33 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ),  $\delta$  2,0-1,8 (m, 3H,  $\text{H}_1$  og  $\text{H}_2$ ),  $\delta$  0,25 (s, 9H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  og  $\text{H}_{12}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154,1 ( $\text{C}_8$ ),  $\delta$  126,7 ( $\text{C}_3$ ),  $\delta$  126,6 ( $\text{C}_4$ ),  $\delta$  108,1( $\text{C}_7$ ),  $\delta$  41,2 ( $\text{C}_6$ ),  $\delta$  39,4 ( $\text{C}_1$ ),  $\delta$  33,3 ( $\text{C}_9$ ),  $\delta$  29,0 ( $\text{C}_2$ ),  $\delta$  28,8 ( $\text{C}_5$ ),  $\delta$  0 ( $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$  og  $\text{C}_{12}$ )

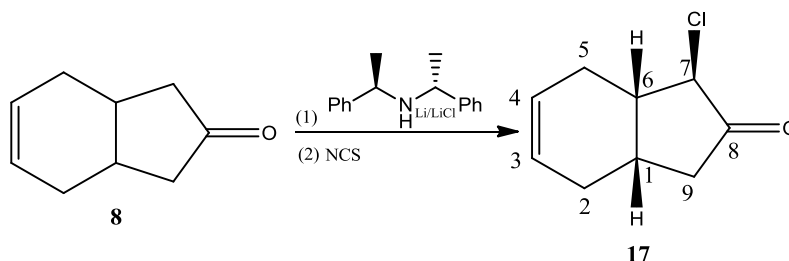


Spekter 14: <sup>1</sup>H-spekter av forbindelse 16 og 15.



Spekter 15: <sup>13</sup>C-spekter av forbindelse 16 og 15.

### 3.11 Syntese av (1*R*,3*aS*,7*aS*)-1-klor-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-inden-2(3*H*)-on (17)



#### Referanse:

Bergen, M. V.; Gais, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321-4328.

#### Prosedyre:

n-BuLi i heksan (1,6M, 1,45ml, 2,32mmol) tilsatt dråpevis til en suspensjon av Bis[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydroklorid (0,91g, 3,48mmol) i 15ml tetrahydrofuran under omrøring i nitrogenatmosfære ved -78°C. Etter tilsetning ble løsningen rørt i 10min før kjølebadet ble fjernet og løsningen fikk returnere til romtemperatur. Når løsningen nådde romtemperatur var den klar og svakt gul.

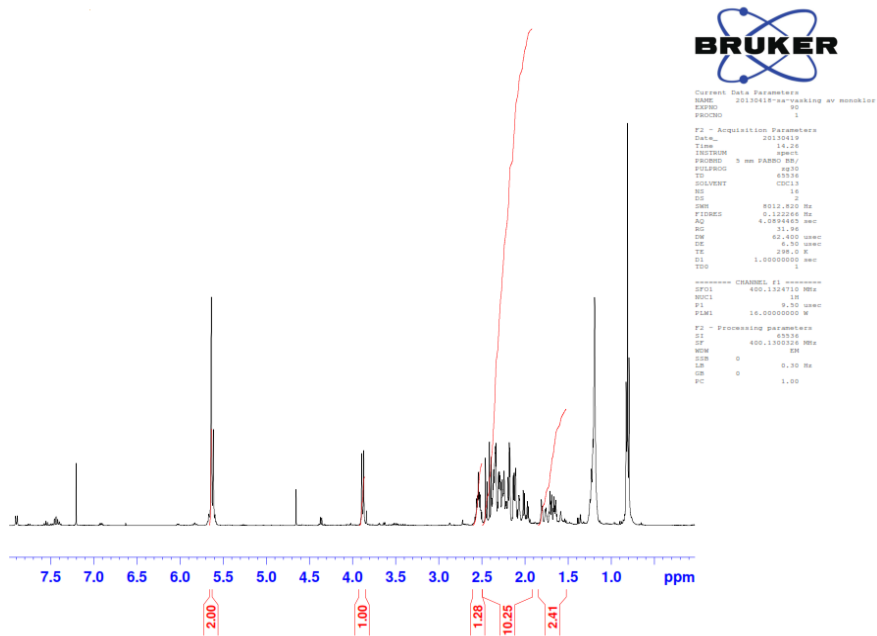
Videre ble løsningen avkjølt til -100°C og deretter tilsatt keton **8** (0,3g, 2,20mmol) i 6ml tetrahydrofuran dråpevis via sprøyte gjennom gummiseptum. Når tilsetningen var ferdig ble løsningen rørt i 60min før NCS (0,59g, 4,41mmol) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble rørt i 40min og deretter tilsatt 0,3ml HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> og så varmet opp til romtemperatur, før den ble tørket med MgSO<sub>4</sub>. Løsningsmiddelet ble deretter dampet bort på rotavapor og resterende olje ble fortynnet med 30ml pentan.

For å fjerne rester av amid ble *p*-toluenesulfonyl syre (0,69g, 4,0 mmol) tilsatt og så latt stå under omrøring i 15min. Bunnfallet ble filtrert fra og pentanlaget ble vasket to ganger med mettet HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-løsning og så tørket med magnesiumsulfat. Oljen ble forsøkt rensset på silikagelkolonne med 10% etylacetat/ 90% heksan og gav gul olje 231mg. Nøyaktig utbytte er usikkert på grunn av en betydelig mengde forurensing som det ikke ble klart å rense bort.

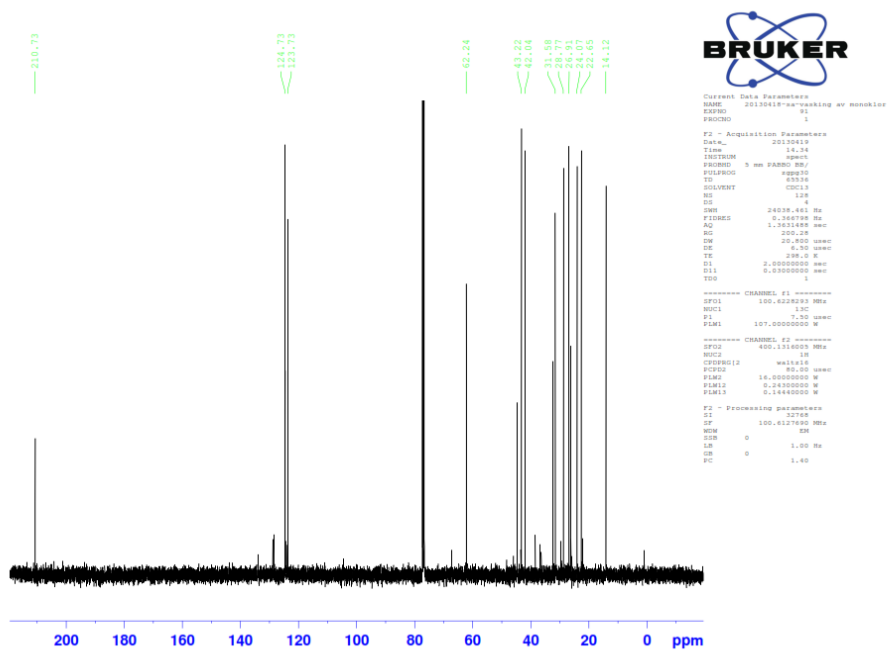
#### Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,64(s, 2H, H<sub>3</sub> og H<sub>4</sub>), δ 3,89 (d, 1H, *J* = 4Hz, H<sub>7</sub>), δ 2,54 (m, 1H, H<sub>6</sub>), δ 2,46-1,96 (m, 7H)

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 210,7 (C<sub>8</sub>), δ 124,7 (C<sub>3</sub>), δ 123,7 (C<sub>4</sub>), δ 62,2 (C<sub>7</sub>), δ 43,2 (C<sub>1</sub>), δ 42,0 (C<sub>9</sub>), δ 28,8 (C<sub>6</sub>), δ 26,9 (C<sub>2</sub>), δ 24,1 (C<sub>5</sub>).

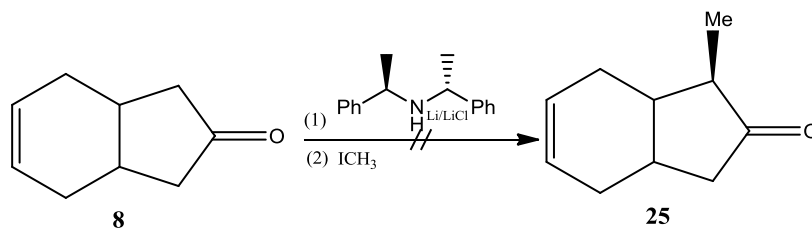


Spekter 16:  $^1\text{H}$ -spekter av forbindelse 17 med forurensing av 8, 15 og heksan.



Spekter 17:  $^{13}\text{C}$ -spekter av forbindelse 17 med forurensing av 8, 15 og heksan.

### 3.12 Forsøk på syntese av (1*R*)-1-metyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-2(3*H*)-on (25)



#### Referanse:

Bergen, M. V.; Gais, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321-4328

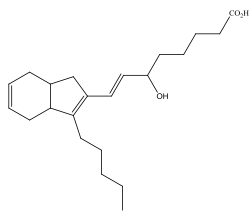
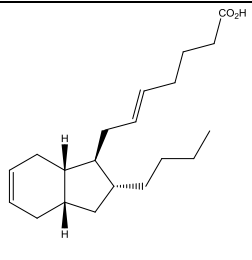
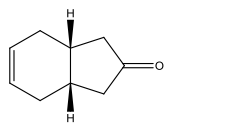

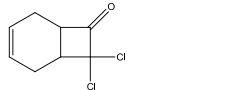
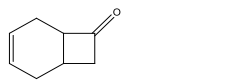
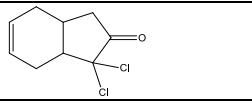
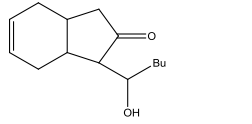
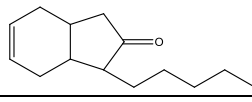
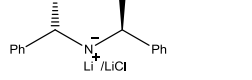
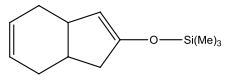
#### Prosedyre:

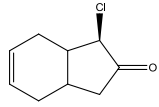
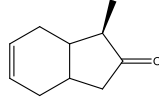
n-BuLi i heksan (1,6M, 1,45ml, 2,32mmol) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av Bis[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydroklorid (0,91g, 3,48mmol) i 15ml tetrahydrofuran under omrøring i nitrogenatmosfære ved -78°C. Etter tilsetning ble løsningen rørt i 10min før kjølebadet ble fjernet og løsningen fikk returnere til romtemperatur. Når løsningen nådde romtemperatur var den klar og svakt gul.

Videre ble løsningen avkjølt til -100°C og deretter tilsatt (1*R*\*, 6*S*\*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (0,3g, 2,20mmol) i 6ml tetrahydrofuran dråpevis via sprøyte gjennom gummiseptum. Når tilsetningen var ferdig ble løsningen rørt i 60min før iodmetan (0,63g, 4,41mmol) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble rørt i 40min og deretter tilsatt 0,3ml HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> og så varmet opp til romtemperatur. Løsningsmiddelet ble dampet fra og resterende olje ble testet på NMR. Spekteret viste ikke tegn til dannelse av ønsket molekyl.

#### 4 Liste over molekyler i syntesen

Tabell 1: Tabellen inneholder nummer, navn og struktur på viktige forbindelser i syntesestrategien.

Nr.	Navn	Struktur
1.	Dictyosphaerin	
2.	Mucosin	
8.	(1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	
9.	1,4-sykloheksadiene	
10.	8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on	
11.	bisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on	
12.	9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	
13.	1-(1-hydroksypentyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2(3H)-on	
14.	1-pentyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2(3H)-on	
15.	bis[(R)-1-fenyletyl]amin hydroklorid	
16.	trimetyl((3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2-yl)oxy)silane	

17.	(1 <i>R</i> )-1-chloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2(3 <i>H</i> )-on	
25.	(1 <i>R</i> )-1-methyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1 <i>H</i> -inden-2(3 <i>H</i> )-on	



## 5 Referanser

1. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. "Introduction to Natural Product Chemistry" Science press, **2012**, ISBN: 978-1-4398-6076-2.
2. Dewick, P. M. «Medicinal Natural Products. A biosynthetic approach. 3<sup>rd</sup>ed.». John Wiley & Sons, Inc. 2008. ISBN: 978-0-470-74168-9.
3. Newmann, D. J.; Cragg, G.M.; *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461-477.
4. Nicolaou, K.C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122
5. Wender, P.A.; Reuber, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9998-10005
6. Danishefsky, S.J.; Masters, J.J.; Young, W.B.; Link, J.T.; Snyder, L.B.; Magee, T.V.; Jung, D.K.; Isaacs, R.C.A.; Bornmann, W.G.; Alaimo, C.A.; Coburn, C.A.; Grandi, M.J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.
7. (a) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5917.  
(b) Holton, R. A. Eur. Pat. Appl. EP400,971, 1990; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 164568q.  
(c) Holton, R. A. Workshop on Taxol and Taxus, 1991.  
(d) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Georg, G. I.; Jayasinghe, L. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681.  
(e) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985.  
(f) Ojima, I.; Sun, C. M.; Zucco, M.; Park, Y. M.; Duclos, O.; Kuduk, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4149.
8. Donia, M.; Hamann, D. M. T.; *Lancet Infect Dis.* **2003**, 3, 338-348.
9. Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 1-6
10. Murata, M.; Nakoi, H.; Iwashita, T.; Matsunaga, S.; Sasaki, M.; Yokoyama, A.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2060.
11. Nonomura, T.; Sasaki, M.; Matsumori, N.; Miata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1675.
12. Moore, R. E.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2491
13. Uemura, D.; Ueda, K.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2781
14. Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkings, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.;

- Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7350.
15. Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5093-5100.
  16. Hay, M. E.; *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, 200, 103
  17. Bewley, C. A.; Hollnd, N. D.; Faulkner, D. J. *Experientia*, **1996**, 52, 716.
  18. Moss, G.P.; Smith, P.A.S.; Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1307-1375.
  19. Mathews, C. K.; Van Holde, K. E.; Ahern, K. G.; *Biochemistry*, Addison Wesley Longman: San Fransisco, **2000**, ISBN 0-8-53-3066-6, 627-633.
  20. Rochfort, S. J.; Watson, R.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1154-1156.
  21. Paul, V.; Fenical, W. *Bioorg. Marine Chem. I* **1987** Scheuer, P. J., Ed.; Springer-Verlag: New York ISBN: 978-3540178842
  22. Kubo, I.; Lee, Y.; Pettei, M.; Pilkiewicz, F.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 1013-1014.
  23. Casapullo, A., Scognamiglio, G., Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3643-3646.
  24. Michalik L. and coworkers *Pharmacol. Rev.* 58 4, 726.
  25. Henderson, A.R.; Stec, J.; Owen, D.R; Whitby, R.J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3409-3411.
  26. Mundy, B. P.; Theodore, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 102, 2005-2010.
  27. Turro, N. J.; Gagosian, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2036-2041.
  28. Aursnes, M., *Synthetic studies towards dictyosphaerin: A novel prostaglandin-like oxylipin isolated from a marine alga*, Universitetet for miljø og biovitenskap, ås, **2009**.
  29. Jegstad, K. M., *Synthesis towards mucosin – a prostaglandin like compound isolated from a marine sponge*, Universitetet for miljø og biovitenskap, ås, **2009**.
  30. Popławski, J.; Łozowicka, B.; Dubis, A.; Lachowska, B.; Witkowski, S.; Siluk, D.; Petruszewicz, J.; Kaliszan, R.; Cybulski, J.; Strzałkowska, M.; Chilmonczyk, Z. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3671-3676.
  31. Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 98, 3724-3378.
  32. Bergen, M. V.; Gais, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321-4328
  33. H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1735–1739
  34. Paull, D.H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6771–6803.

35. Tidwell, T.T *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563–576
36. Brady, W. T.; Waters, O. H. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3703-3705
37. Wagner, H.U.; Gompper, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2819-2822
38. Gompper, R. *Angew Chem. Res.* **1969**, 8, 312-327
39. Bak, D. A.; Brady, T. B. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 107-110
40. Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325-9374
41. Davis, K. M.; Carpenter, B. K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4617-4622
42. Bowman, M. P.; Senet, J. P. G.; Malfroot, T.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5982-5986.
43. Guette, J. P. *organomett. Organomettaliques Fonct. Ambidents, Recl. Commun., Colloq. Fr.-Bulg.*; Blagoev, B., Gaudemar-Bardone, F., Mladenova, M., Eds., **1980**. Acad. Bulg. Sci., Inst. Chim. Org.: Sofia, pp 123–129.
44. House, H. O.; Grubs, E. J.; Gannon, W. F. *J. Org. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4099-4106.
45. Gagosian, R. B.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2036-2041
46. E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter and H. T. Thompson, *ibid.*, 61, 1057 (1939).
47. Adamson, D. W.; Kenner, J. J. *Chem. Soc.* **1939**, 181
48. Mousseron, M., Manon, G. *Bull. Soc. Chim.* **1949**, 392 France
49. Deprés, J. P.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4003-4005
50. Smith, M. B. *Organic Synthesis* **1994**, McGraw-Hill Inc., ISBN:0-07-048716-2.
51. House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1341-1348
52. Mason, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443-451
53. Depres, J.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1989**, 68, 41-44
54. Mehta, G.; Rao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 991-1000.
55. Stenstrøm, Y. *Synth. Commun.* **1992**, 22(19), 2801-2810
56. Backer, H.J.; de Boer, T. J. *Org. Synth.* **1963**, 4, 250
57. Brady, W. T.; O’Neal, H. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 612-614
58. Nurhan, H. K.; Dilem, D.; Ertan, S.; Aslihan, G.; Yunus, K.; Metin, B. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1193-1200.
59. Hart, H.; Craine, L. E.; Hart, D. J.; Hadad, C.M *Organic Chemistry – A short course 12<sup>th</sup> ed.* **2007**, ISBN 0-618-73062-1
60. Gutsche, C. D.; Peter, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5971.